

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. Rolf Schröder

**CEFAZOLIN – Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakokinetik
und zur klinischen Wirksamkeit**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sabine Lehmann-Brauns
aus Eibenstock im Erzgebirge

1978
—

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. Rolf Schröder

CEFAZOLIN - Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakokinetik
und zur klinischen Wirksamkeit



Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sabine Lehmann-Brauns

aus Eibenstock im Erzgebirge

Referent: Priv.-Doz. Dr. Hartmut Lode

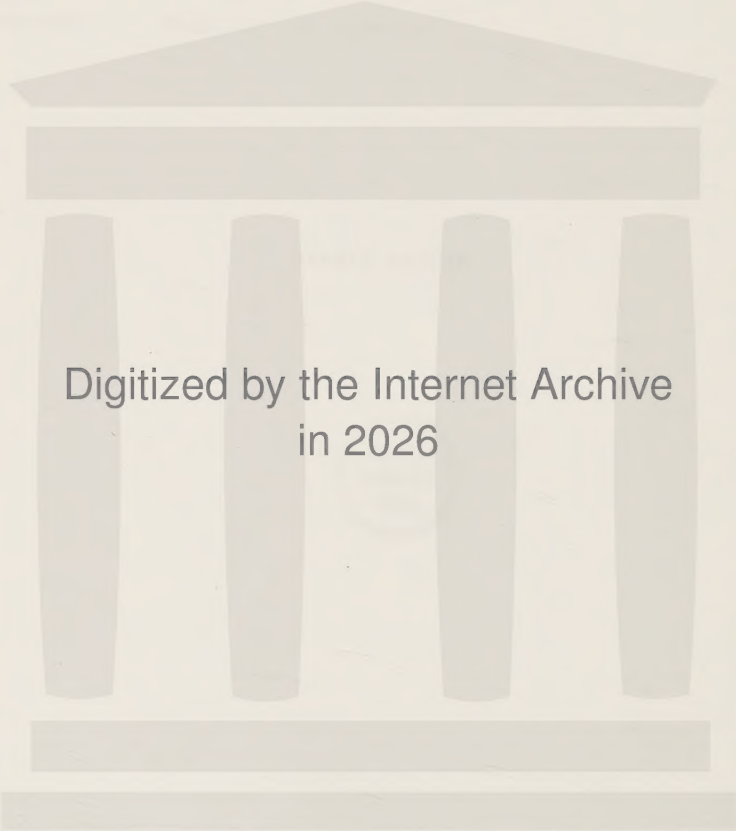
Korreferent: Prof. Dr. H. Kewitz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.9.1978

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548402_0071

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	6
2.1 Versuchspersonen	6
2.3 Mikrobiologisches Nachweisverfahren	8
2.3.1 Herstellung der Bacillus subtilis-Suspension	9
2.3.2 Vorbereitung der Agarplatten	10
2.3.3 Zeichnerische Auswertung	11
2.3.4 Kritische Anmerkungen	13
2.4 Durchführung der Bestimmungen	14
2.4.1 Eiweißbindung	14
2.4.2 Unterste Nachweisgrenze	14
2.4.3 Herstellung der Laborstandards	15
2.4.4 Aufarbeitung der Serum- und Urinproben	16
2.4.5 Kreatinin- und SGPT-Bestimmungen	18
2.5 Rechnerische Auswertung	19
3. Klinischer Einsatz von Cefazolin	22
4. Ergebnisse	24
4.1 Eiweißbindung	24
4.2 Pharmakokinetik	24
4.2.1 Cephalotin	24
4.2.2 Cefazolin	26
4.2.3 Cephradine	28
4.2.4 Vergleichende Gegenüberstellung der drei Cephalosporine	30
4.3 Kreatinin- und SGPT-Werte	35
4.4 Verträglichkeit	35
4.5 Klinische Ergebnisse	36
4.5.1 Harnwegserkrankungen	36
4.5.2 Bronchopulmonale Infektionen	41
4.5.3 Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse	48

	Seite
5.	Diskussion 49
5.1	Mikrobiologie 49
5.2	Pharmakokinetik 54
5.3	Klinische Erfahrungen mit Cefazolin 71
5.3.1	Cefazolin-Therapie unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen 71
5.3.2	Nebenwirkungen der Cephalosporine 78
5.4	Neue Cephalosporine 80
6.	Zusammenfassung 82
7.	Literaturverzeichnis 84
8.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen 95
8.1	Anhang: Tabellen 1 - 10 97

1. Einleitung

Paul Ehrlich erarbeitete und formulierte Ende des vergangenen Jahrhunderts erste grundlegende wissenschaftliche Erkenntnisse der Chemotherapie (20). Er schuf damit die mikrobiologische Basis für eine kontinuierliche und überaus erfolgreiche Forschung auf diesem Gebiet.

Alexander Fleming entdeckte 1928 das Penicillin, das im Jahre 1940 der Therapie am Menschen zugänglich gemacht wurde. Als erste einsetzbare Pharmaka in der Chemotherapie bakterieller Erkrankungen gelten seit ihrer Entdeckung im Jahre 1935 durch Gerhardt Domagk die Sulfonamide.

Im Jahre 1945 identifizierte Giuseppe Brotzu einen Schimmelpilz aus dem Seewasser als *Cephalosporium acremonium*, dessen Stoffwechselprodukte eine antibakterielle Wirkung gegen *Salmonella typhi* entfalteten (23, 112). Abraham, Newton und Morin isolierten aus dem Antibiotikumgemisch die Substanzen Cephalosporin N als Derivat der 6-Aminopenicillansäure, Cephalosporin P als Steroid und Cephalosporin C als β -Lactamdihydrothiazinderivat (112). Nur das Cephalosporin C zeichnete sich durch Eigenschaften aus, die für einen therapeutischen Einsatz brauchbar waren. Die Struktur dieser Substanz besteht aus einem Kern und zwei Seitenketten. Durch Hydrolyse gewinnt man die 7-Aminocephalosporansäure, die das Grundgerüst halbsynthetischer Cephalosporine bildet.

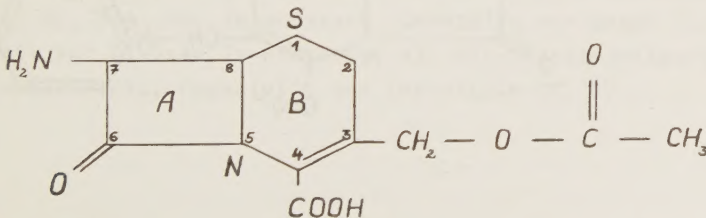


Abb. Ia: Strukturformel der 7-Aminocephalosporansäure (32, 112)
A = β -Lactamring
B = Dihydrothiazinring

Substituenten der Seitenketten in C₃ und C₇ bewirken Änderungen der pharmakokinetischen und antibakteriellen Eigenschaften (112). Das erste klinisch brauchbare Cephalosporin, das Cephalotin, wurde 1964 in den USA eingesetzt (113).

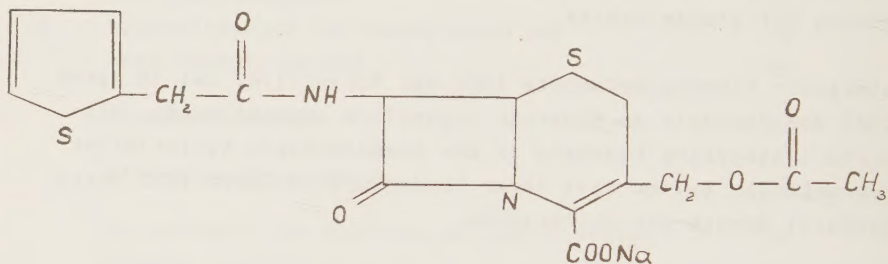


Abb. Ib: Strukturformel von Cephalotin (98, 64)

Diesem Präparat folgte in kurzem zeitlichen Abstand das Cephaloridin.

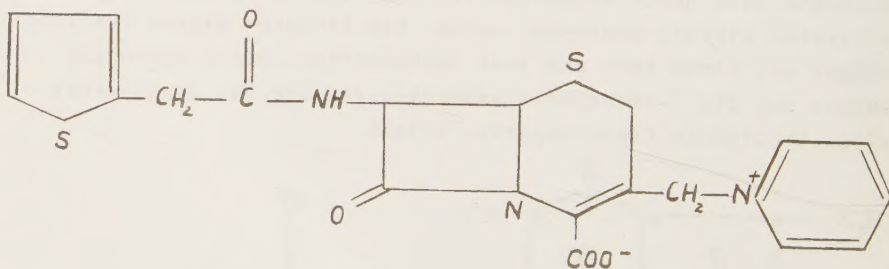


Abb. Ic: Strukturformel von Cephaloridin (59)

Beide Antibiotika konnten nur parenteral verabreicht werden.

Die Cephalosporine bewährten sich während ihres langjährigen therapeutischen Einsatzes bei der initialen Behandlung von schweren Infektionen mit unbekannten Erregern, bei Vorliegen einer Penicillinallergie, bei ampicillinresistenten Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege, bei Infektionen der Atemwege, bei ausgewählten perioperativen prophylaktischen Indikationen auf dem Gebiet der Herz- und Gefäßchirurgie, bei Wundinfektionen, Verbrennungen, Sepsis und Peritonitis (41, 58, 98, 112).

Nachdem im Jahre 1969 mit dem oral zu applizierenden und hervorragend resorbierten Cephalexin das therapeutische Spektrum der Cephalosporine für die ambulante Therapie erweitert wurde, stieg der Umsatz der Cephalosporine in beträchtlichem Maße. Aus den USA ist für 1973 ein Umsatz von 117 Millionen Dollar mitgeteilt worden (32). Diese Umsatzsteigerung und die zunehmende Verbreitung der Cephalosporine sind sicher mitverantwortlich für die in den letzten Jahren zu registrierenden zahlreichen neuen Cephalosporin-Derivate.

Unter den Cephalosporinen für die parenterale Therapie erschien das Cefazolin, das im Jahre 1967 in Japan synthetisiert und 1969 von Nishida (67) zum ersten Mal beschrieben wurde, auf Grund verschiedener mikrobiologischer Mitteilungen (8, 62, 65, 81, 87) sehr interessant. Cefazolin war gegen *Escherichia coli* und *Klebsiella* wirksamer als die Standardpräparate Cephaloridin, Cephalotin und Cephalexin (8, 87).

.

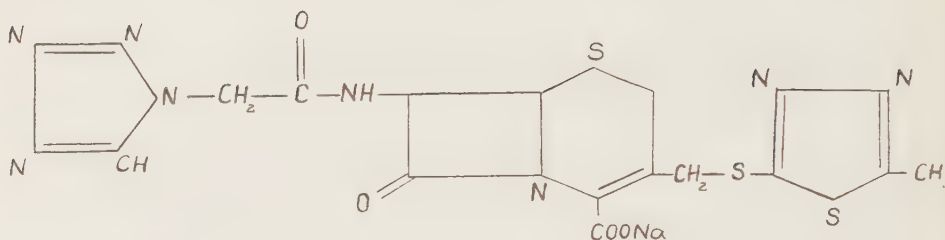


Abb. Id: Strukturformel von Cefazolin (98)

Über Cephradine wurde zum ersten Mal 1971 berichtet (21). Dieses Cephalosporin zeichnete sich vor allem durch die Möglichkeit der oralen und parenteralen Applikation aus. Cephradine bot jedoch keine bakteriologischen und klinischen Vorteile im Vergleich zu den bewährten Cephalosporinen (41, 57).

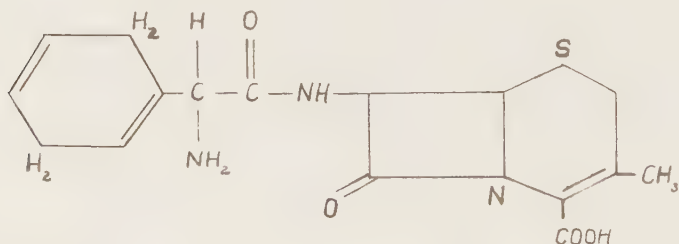


Abb. Ie: Strukturformel von Cephradine (41, 98)

Zur Beantwortung der Fragen, ob Cefazolin und Cephradine pharmakokinetische Vorteile gegenüber dem Standardpräparat Cephalotin aufweisen und eine Verbesserung in der Reihe der Cephalosporine darstellen, wurde die Pharmakokinetik von Cefazolin, Cephradine und Cephalotin bei gesunden Probanden untersucht und verglichen. Darüber hinaus wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Cefazolins bei Krankenhauspatienten mit

Harnwegsinfektionen und bronchopulmonalen Infektionen geprüft.

Sämtliche Untersuchungen fanden in der Medizinischen und Urologischen Klinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin statt.

2. Material und Methodik

2.1 Versuchspersonen

Die Bestimmungen der Wirkstoffkonzentrationen im Serum und Urin erfolgten über den gesamten Zeitraum der Versuche an sechs weiblichen und sechs männlichen nierengesunden Personen, deren Lebensalter zwischen 21 und 49 Jahren lag (Durchschnittsalter 32 Jahre). Das mittlere Körpergewicht lag bei 67,4 kg. Für die gesamte Versuchsreihe wurde den vergleichenden Berechnungen ein Gewicht von $67,4 \pm 8,8$ kg zu Grunde gelegt.

2.2 Versuchsablauf

Die Versuchspersonen erhielten in vierwöchigen Abständen jeweils 1000 mg Cephalotin (Cephalotin^R, Charge Nr. C 1061, AXF-3-AA-53, Fa. E. Lilly, Bad Homburg), 1000 mg Cefazolin (Elzogram^R, Charge Nr. BX 1903-P 85 774, Fa. E. Lilly, Bad Homburg) und 1000 mg Cephradin (Sefril^R, Charge Nr. 3 E 001, Fa. von Heyden, München) in Bolusform parenteral verabreicht. Jeder Proband bekam die in je 10 ml Aqua dest. gelösten Antibiotika über 3 Minuten durch die Vena mediana cubiti injiziert. Die Injektionen erfolgten mittels steriler Einmalspritzen und -kanülen (Fa. Braun, Melsungen). Die Probanden wurden angehalten, vierzehn Tage vor den Versuchen jede Einnahme von Antibiotika und drei Tage vorher den Gebrauch anderer Medikamente zu vermeiden. Am Versuchstag erschienen die Probanden morgens nüchtern im Labor und entleerten vor Versuchsbeginn die Harnblase. Die Nahrungskarenz erstreckte sich bis zur zweiten Stunde nach der Arzneimittelgabe.

Vor der Injektion der Antibiotika wurden bei jedem der zwölf Patienten ein Blut- und Urinleerwert zur chemischen Bestimmung des Kreatinins und der SGPT im Serum abgenommen. Im Agardiffusionstest konnte eine antibakterielle Eigenaktivität bei sämtlichen Serum- und Urinproben ausgeschlossen werden.

In Abständen von 1/2, 1, 1 1/2, 2, 3, 4, 6 und 8 Stunden nach Applikation wurden je 10 ml Venenblut entnommen, das zum Nachweis der Wirkstoffkonzentrationen in sterile Einmalreagenzröhrchen gefüllt und aufgearbeitet wurde. Die Blutproben standen nach der Entnahme für kurze Zeit (maximal 30 Minuten) bei + 4°C im Kühlschrank, wurden danach in einer Sorvall-Kühlzentrifuge (Fa. L. Hormuth, Heidelberg) bei - 4°C und 4500 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert. Nach Absaugen des über Blutkuchen und Fibrinogen stehenden Serums wurde dieses zusammen mit dem frisch zubereiteten Standard bei - 20°C eingefroren. Als Substanzen für die Laborstandards standen Cephalotin-Natrium (Charge Nr. C 1061, AXF-3-AA-53, Aktivitätstiter 937 mcg/mg, Fa. E. Lilly, Bad Homburg), Cefazolin-Natrium (Charge Nr. SH-62-3 B in analytischer Einwaage zu 250 mg je Ampulle, Aktivitätstiter 956 mcg/mg, Fa. E. Lilly, Bad Homburg) und Cephadrin-Dinatrium (Charge Nr. AAP-000-H/S-1, Aktivitätstiter 900 mcg/mg, E. R. Squibb & Sons, Inc., New York) zur Verfügung.

Zum Verdünnen der Serumproben und für die Standardherstellung wurde in der Klinik gepooltes Humanserum verwendet, das zuvor im Agardiffusionstest auf antibakterielle Aktivitätsfreiheit geprüft worden war. Die Kölbchen wurden bei - 20°C eingefroren und die zum Versuch jeweils benötigte Menge unmittelbar am Versuchstag aufgetaut.

Zur Orientierung über die zu erwartenden Antibiotikumkonzentrationen im Serum und Urin wurden in Vorversuchen die jeweiligen Serum- und Urinproben sofort nach Zentrifugation mit entsprechender Vorverdünnung im Agardiffusionstest geprüft. Die Vorverdünnungen für die Hauptversuche wurden unter Einbeziehung der Vor Versuchsergebnisse festgelegt, um möglichst geringe Konzentrationsdifferenzen zwischen Standard- und Testwerten zu erhalten. Dadurch konnten größere Abweichungen zwischen Eich- und Testkurve im zeichnerischen Auswertungsverfahren vermieden werden.

Zur Bestimmung der Recovery-Werte als 24-Stunden-Elimination sammelten die Probanden den Urin in drei Perioden - während der ersten sechs Stunden, über weitere sechs Stunden und den folgenden 12-Stunden-Zeitraum nach der Applikation. Als Urin-sammelgefäße erhielten die Probanden 2 l-Polyäthylenflaschen mit Schraubverschluß. Die Flaschen wurden vor jedem Versuch mit Formaldehyd gassterilisiert und mit Aqua dest. mehrfach ausgespült. Die ausgeschiedenen Harnmengen wurden in Meßzylin-dern bestimmt.

Für die Urinuntersuchungen diente zur Herstellung der Verdünnun-gen und des Standards ein Sörensen-Phosphatpuffer, der sich aus primärem Kaliumhydrogenphosphat und sekundärem Natriumhydrogen-phosphat zusammensetzte. Die optimalen Stabilitätsbereiche la-gen für Cephalotin bei pH 7,0 mit 1/15 Molarität, für Cefazolin und Cephradin bei pH 6,5 mit 1/10 Molarität. Die Pufferlösungen wurden vor Versuchsbeginn auf antibakterielle Aktivitätsfreiheit getestet.

Von jeder Versuchsperson wurden zwei Urinproben in sterile Rea-genzröhrchen gefüllt, um ein Röhrchen sofort bei -20°C mit dem entsprechenden Standard in Phosphatpuffer einzufrieren. Die zweite Probe wurde für den Vorversuch genutzt.

2.3 Mikrobiologisches Nachweisverfahren

Die Serum- und Urinkonzentrationen der Antibiotika wurden im Agardiffusionstest nach dem Lochplattenverfahren bestimmt (42, 55).

Die Antibiotikumlösungen bekannter und unbekannter Konzentra-tionen - jeweils Standard- und Testsubstanz - wurden in kreis-runde, mit einem Metallbohrer ausgestanzte Löcher (Durchmesser von 13 mm) des beimpften Agars in gegenüberliegenden Reihen

pipettiert. Die Flüssigkeiten diffundierten vier Stunden bei Zimmertemperatur vor; danach wurden die Platten über 18 Stunden bei einer Temperatur von 37°C inkubiert. In dieser Zeit entfaltete das Antibiotikum seine antibakterielle Wirkung und hemmte im Bereich eines konzentrischen Hofes das Bakterienwachstum. Der Durchmesser des Hemmhofes war der Konzentration des Antibiotikums proportional.

Die Standardreihe in Stufen abfallender Konzentrationen diente dem Vergleich mit der Verdünnungsreihe des Antibiotikums, dessen Konzentrationen ermittelt werden sollten. Nach zeichnerischer Gegenüberstellung der Hemmhofgrößen, die sich bei exaktem Standard in konstanter Größenordnung reduzierten, konnte der Antibiotikumgehalt abgelesen und unter Einbeziehung der Verdünnungen errechnet werden.

2.3.1 Herstellung der *Bacillus subtilis*-Suspension

Der Agar wurde bei sämtlichen Versuchen mit dem Teststamm *Bacillus subtilis* ATCC 6633 beimpft, der eine hohe Empfindlichkeit gegen Cephalosporine aufweist. Die bei -20°C tiefgefrorene Ausgangssuspension des Keimes enthielt je Ampulle $4,8 \cdot 10^7$ Sporen/ml. Nach Auftauen wurde die Sporensuspension im Verhältnis 1 : 20 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Der Agar in Portionen zu je 80 ml wurde mit 0,3 ml dieser Suspension versetzt und 18 Stunden bei 37°C inkubiert. Die Dichte der Beimpfung betrug pro Milliliter Agar 7500 Sporen. Damit konnte ein homogenes, dichtes Wachstum mit saubereren Hemmhofbegrenzungen erreicht werden.

2.3.2 Vorbereitung der Agarplatten

Ein einprozentiger Dextrose-Nährboden mit 1,5prozentigem Spanagar diente als Medium für den Agardiffusionstest. Die sterilen Agar-Chargen wurden zu je 80 ml in Erlenmeyerkolben aus der Nährbodenküche geliefert.

Rezept: für Cephalotin pH 7,0
für Cefazolin und Cephadrin pH 6,0

Fleischextrakt "Merck",	1 %
Pepton,	1 %
NaCl,	0,3 %
Na ₂ HPO ₄ x 2 H ₂ O,	0,2 %
Traubenzucker,	1 %
Spanagar,	1,5 %
Leitungswasser,	1 l

Der Agar wurde im Heißluftsterilisator bei 120°C während einer Stunde in einen flüssigen Aggregatzustand gebracht, anschließend in einem Wasserbad im Verlaufe von 30 Minuten auf 65°C abgekühlt.

Die Agarplatten aus Jenaer "Duran-Glas 50" (Fa. Braun, Melsungen) zeichneter sich durch einen optisch plangeschliffenen Boden, eine Länge von 270 mm, eine Breite von 160 mm und eine Rahmenhöhe von 25 mm aus. Die bei einer Temperatur von 120°C heißluftsterilisierten Glasplatten wurden bei 37°C inkubiert, um beim Gießen des flüssigen Agars dessen schnelles Erstarren in ungleichmäßiger Schichtdicke im kalten Gefäß zu vermeiden. Vor dem Begießen mit Agar wurden die Platten mittels Wasserwaagen auf einer austarieren Marmorplatte in eine absolut waagerechte Lage gebracht.

Der dem Wasserbad entnommene Agar wurde mittels einer sterilen Glaspipette mit 0,3 ml Sporensuspension versetzt und unter

Schütteln gut gemischt. Bei zügigem Eingießen des Agars unter Vermeidung von Luftblasenbildung wurde auf ein gleichmäßiges Verteilen geachtet. Kleine Luftblasen an den Adhäsionsstellen konnten durch Abflammen mit dem Bunsenbrenner beseitigt werden. Die Platten wurden mit Glasdeckeln bei Unterlage von Filterpapier, das die durch Temperaturdifferenz kondensierten Wassertropfchen aufsaugte, abgedeckt. Nach zehn Minuten war der Agar erstarrt und kam zur weiteren Verfestigung für kurze Zeit in den Kühlschrank.

Vor dem Beschicken der Platten wurden mit einem abgeflamten Metallbohrer Löcher in den Agar gestanzt. Die Löcher wiesen in Übereinstimmung mit Durchmesser und Schichtdicke eine geeichte Größe auf, um je 0,2 ml der Standard- und Testsubstanzen aufnehmen zu können. Die Pipettierungen wurden mit sterilen Eppendorf-Pipetten (Eppendorf Gerätebau, Hamburg) durchgeführt. Die vierstündige Vordiffusion fand bei Zimmertemperatur statt. Anschließend erfolgte nach vorsichtiger Umlagerung der Platten die Inkubation bei 37°C im Brutschrank über 18 Stunden.

2.3.3 Zeichnerische Auswertung

In einem halblogarithmischen Koordinatensystem wurden auf der Ordinate logarithmisch die Konzentrationen der Standardreihe in mcg/ml eingetragen, die Abszisse numerisch in Zentimeterangabe für die Hemmhofgrößen aufgeteilt (Abb. II).

Zum Ablesen der Hemmhofdurchmesser diente ein Stativ mit einer Fadenkreuzlupe (Fa. Hübscher), die auf die Hemmhofgrenzen in zwei Durchmessern eingestellt wurde. Eine Schieblehre in Zentimetereinteilung gab die Ausdehnung der Hemmhofgrößen in Zehntelmillimetergenauigkeit an. Es wurde der Mittelwert beider Durchmesser gebildet und eingezeichnet.

Bei Einzeichnen der Hemmhofdurchmesser der Standardreihe in Abhängigkeit von der Konzentration ergab sich eine Gerade.

Mindestens drei Punkte garantierten eine verwertbare Eichkurve zur Bestimmung der unbekannten Hemmhofgrößen. Die Abstände der Hemmhofdurchmesser der Testsubstanzen mußten sich entsprechend der Verdünnung von Größe zu Größe mit dem Standardgefälle decken. In diesem Fall verliefen die beiden Geraden parallel. Die Abbildung II zeigt die graphische Darstellung der Standard- und Testgeraden der Cefazolin-Konzentration 30 Minuten nach der Injektion bei einer Versuchsperson.

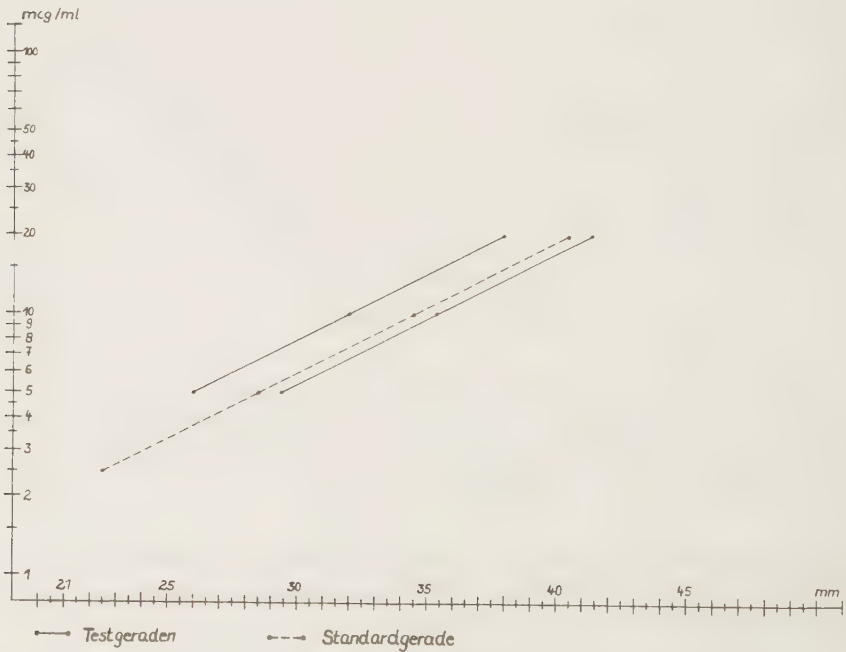


Abb. II: Graphische Darstellung der Standard- und Testgeraden

Ein zu großer Abstand zwischen Standard- und Testgerade konnte durch Einbeziehung der Vorversuchsergebnisse unter genauer Zuordnung der Vorverdünnungen zur Standardreihe und Beachtung des Konzentrationsabfalles im Blut vermieden werden.

Die Ermittlung der unbekannten Testwerte erfolgte durch Interpolation der Hemmhoftgrößen in die Eichkurve (Standardgerade). Durch Multiplikation des an der Ordinate abgelesenen Wertes mit der gewählten Verdünnung wurde die Antibiotikumkonzentration der zu prüfenden Serum- oder Urinprobe errechnet.

2.3.4 Kritische Anmerkungen

Nur optimale Versuchsbedingungen garantieren gleichmäßige und reproduzierbare Hemmhoftgrößen. Eine Fehlerbreite von $\pm 8\%$ muß trotz konstanter Verhältnisse für diesen Bio-Assay toleriert werden. Folgende Bedingungen wurden besonders berücksichtigt, um Fehlermöglichkeiten auszuschalten:

- a) Sauberes Pipettieren, um genaue Verdünnungsgrade zu erhalten.
- b) Verwendung eines frischen Bakterienstammes als Impfmateri-
al, dessen günstiges Wachstum kontrolliert werden mußte.
- c) Arretieren der vorgewärmten Glasplatten auf absolut hori-
zontalem Untergrund mittels Wasserwaagen.
- d) Vorsichtiges, blasenfreies Gießen des auf 65°C erhitzten
Agars, um eine konstante Schichtdicke von 2,18 mm zu er-
zielen.
- e) Gleichbleibende Mengen (konstant 0,2 ml) der pro Loch ein-
pipettierten Substanzen.
- f) Genaues Einhalten der Zeiten für die Vordiffusion und Inku-
bation.
- g) Ausschalten der Verunreinigung der Agarplatten durch fremde
Keime.

2.4 Durchführung der Bestimmungen

2.4.1 Eiweißbindung

Die Eiweißbindung wurde als Konzentrationsdifferenz zwischen Serum und Puffer im Agardiffusionstest gemessen. Es wurden Standardverdünnungsreihen der drei Antibiotika mit Serum und Puffer in je fünf Konzentrationsstufen von 20 bis 1,25 mcg/ml hergestellt. Nach 18stündiger Inkubation wurden die Hemmhofgrößen abgelesen und entsprechend den Konzentrationen in ein halblogarithmisches Koordinatensystem eingezeichnet. Der prozentuale Anteil des gebundenen Antibiotikums konnte nach Ermittlung der Aktivitätsdifferenzen zwischen Serum und Puffer errechnet werden.

2.4.2 Unterste Nachweisgrenzen

Es wurden im Reihenverdünnungstest mit Phosphatpuffer und Serum Antibiotikumkonzentrationen von 2,5 mcg/ml bis 0,015 mcg/ml verwendet. Die Agarplatten wurden inkubiert und nach 18 Stunden die Konzentrationen abgelesen, die einen gerade noch sichtbaren Hemmhof in dem mit *Bacillus subtilis* beimpften Nährboden hervorgerufen hatten. Folgende unterste Nachweisgrenzen konnten ermittelt werden:

- | | | |
|-------------------|---------------|--------------|
| a) für Cephalotin | im Serum | 0,09 mcg/ml |
| | im Puffer | 0,03 mcg/ml |
| b) für Cefazolin | im Serum | 0,63 mcg/ml |
| | im Puffer | 0,31 mcg/ml |
| c) für Cephradine | im Serum | |
| | und im Puffer | 0,16 mcg/ml. |

2.4.3 Herstellung des Laborstandards

a) Cephalotin-Natrium

Die konzentrierte Ausgangssubstanz mit dem Aktivitätstiter von 937 mcg/mg wurde zu 21,4 mg eingewogen und in 20 ml Phosphatpuffer (pH 7,0) aufgelöst. Diese Lösung enthielt 1000 mcg/ml aktives Cephalotin und wurde zur Herstellung der Konzentrationsstufen von 20 mcg/ml bis 0,0312 mcg/ml in aktivitätsfreiem Serum und Phosphatpuffer verwendet.

Der Standard wurde unter Berücksichtigung der Blutentnahmen und Urinsammelperioden in mehrfachen Ansätzen titriert, um Aktivitätsverluste zu vermeiden. Am ersten Versuchstag wurden um 8 Uhr die Eichlösungen für die Serumproben von 30 Minuten bis 3 Stunden nach Cephalotin-Gabe in dreifacher Ausführung angesetzt. Für die Serumproben vier bis acht Stunden nach der Injektion und die erste Periode der Urin-Recovery wurden gegen 12 Uhr die Eichlösungen in Serum und Puffer ebenfalls in mehrfachen Ansätzen angefertigt. Die Herstellung des Puffer-Standards für die Recovery-Bestimmungen der 12-Stunden- und 24-Stunden-Sammelperiode erfolgte am zweiten Versuchstag um 8 Uhr.

Die innerhalb kurzer Zeit zur Verwendung gelangenden Verdünnungsreihen wurden sofort nach Gebrauch bei -20°C eingefroren.

b) Cefazolin-Natrium

Die Charge lag in Form einer Ampulle zu 250 mg aktiver Substanz vor. Das Konzentrat wurde mit 25 ml Phosphatpuffer (pH 6,0) verdünnt, so daß sich eine Ausgangskonzentration von 1000 mcg/ml ergab. Davon ausgehend wurden Konzentrationen von 20 mcg/ml

in abfallenden Gehaltsstufen bis 0,156 mcg/ml angefertigt. Die weiteren Schritte entsprachen dem Ablauf des Cephalotin-Ansatzes.

c) Cephhradine-Dinatrium

Es wurden 22,22 mg der Substanz eingewogen, die einen Aktivitätstitel von 900 mcg/ml aufwies. Die Substanz wurde in 20 ml Phosphatpuffer (pH 6,0) aufgelöst. Daraus ergab sich eine Konzentration von 1000 mcg/ml aktivem Cephhradine, die mit Serum und Puffer in Bereiche von 20 mcg/ml bis 0,078 mcg/ml titriert wurde. Die Aufarbeitung und Aufbewahrung geschah in gleicher Weise wie bei Cephalotin.

2.4.4 Aufarbeitung der Serum- und Urinproben

Da Serum und Urin in den ersten Stunden nach der Injektion der Cephalosporine Wirkstoffkonzentrationen aufweisen, die den Meßbereich der Methodik überschreiten würden, mußten die einzelnen Proben vorverdünnt werden. In Anlehnung an die Vorversuchsergebnisse wurde die Verdünnung jeder Serum- und Urinprobe festgelegt.

Die Vorverdünnungen erreichten folgende Größenordnungen:

a) Serum mit aktivitätsfreiem Humanserum

Cephalotin	1 : 5 bis 1 : 2
Cefazolin	1 : 8 bis 1 : 2
Cephhradine	1 : 5 bis 1 : 2

b) Urin mit aktivitätsfreiem Phosphatpuffer

Cephalotin	1 : 2000 bis 1 : 2
Cefazolin	1 : 1000 bis 1 : 2
Cephhradine	1 : 1000 bis 1 : 2

Jede Serum- und Urinprobe wurde im Verhältnis 1 : 2 und 1 : 4 weiter pipettiert. Der Standardreihe standen somit drei Teststufen jeder Ausgangskonzentration gegenüber.

Die Abbildung III stellt die Verhältnisse auf einer Agarplatte nach 18stündiger Inkubation dar. Da es sich bei diesem Beispiel um Serumkonzentrationen handelt, erkennt man im Zentrum der Hemmhöfe einen weißen Ring als Ausdruck der Eiweißpräzipitate.

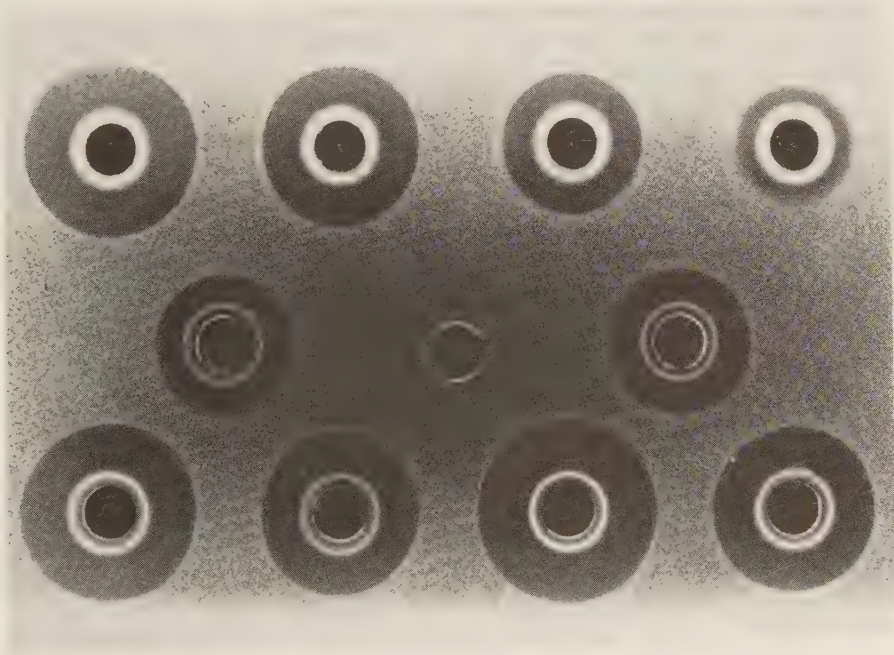


Abb. III: Aufsicht einer Agarplatte
Obere Reihe: Standardverdünnungen
Untere Reihe: unbekannte Serumkonzentrationen in Verdünnungsstufen 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4.

2.4.5 Kreatinin- und SGPT-Bestimmungen

Arbeitsmethodik des Zentrallabors im Klinikum Steglitz:

a) Kreatinin

Der Nachweis erfolgte mit einem Autoanalyzer (Fa. Technicon, Frankfurt), der sämtliche Arbeitsgänge in sich vereint, nach dem Prinzip der Jaffé-Reaktion.

Pikrinsäure reagiert mit Kreatinin in alkalischer Lösung unter Bildung eines rot-braunen Kreatinin-Pikrat-Assoziates. Die Farbintensität ist Ausdruck der vorhandenen Kreatininmenge; diese wird photometrisch bestimmt. Das zu untersuchende Serum wird vorher im Dialyseverfahren enteiweißt, da Pikrinsäure eine Eiweißfällung mit Kreatininverlust induziert.

b) SGPT

Die SGP-Transaminase katalysiert die Übertragung der Amino-gruppe der Glutaminsäure auf die Ketogruppe der Brenztrauben-säure (Transaminierung) in einer Gleichgewichtsreaktion. Die folgende Indikatorreaktion läuft unter NADH-Verbrauch ab; dieser Vorgang ist der SGPT-Aktivität proportional. Die Bestimmung erfolgt mit dem Photometer.

Im Zentrallabor wurde der SGPT-Gehalt mit Boehringer-Reagenzien nach dem Eppendorf-Analysesystem mit dem Enzymautomaten 5020 nachgewiesen.

2.5 Rechnerische Auswertung

Bei mathematischer Beschreibung der Wirkstoffkonzentrationsverläufe im Serum gewinnt man Parameter, die das Arzneimittelverhalten im Organismus qualitativ wiedergeben (17).

Um die untersuchten Antibiotika pharmakokinetisch und statistisch exakt vergleichen zu können, wurde das mittlere Körpergewicht aller Probanden ($67,4 \text{ kg} \pm 8,8 \text{ kg}$) den Berechnungen zu Grunde gelegt und sämtliche gemessenen Serumkonzentrationen darauf bezogen. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Dosierung von $14,8 \text{ mg}$ Cephalosporin-Substanz pro Kilogramm Körpergewicht, auf deren Basis alle Berechnungen durchgeführt wurden.

Die Lochkarten mit den Daten der individuellen Serumkonzentrationen und deren Mittelwerte und den Daten der einzelnen, auf mittleres Körpergewicht umgerechneten Konzentrationen mit Mittelwerten wurden in einen Digitalrechner (IBM 1800) mit zugehörigem Plotter (IBM 1803) eingegeben. Die Berechnungen und Darstellungen der Serumkonzentrationskurven erfolgten nach einem von Koepe und Höffler (47) entwickelten Fortran-Programm.

Es handelt sich bei der vorliegenden Serumkinetik um ein offenes Zwei-Kompartiment-System (26, 111). Das Arzneimittel gelangt direkt in ein zentrales Kompartiment (V_1), das mit einem peripheren Kompartiment (V_2) im Gleichgewicht steht (17). Die Elimination erfolgt nach Dengler (17) nur aus dem zentralen Raum.

Die pharmakokinetischen Parameter wurden anhand eines Differentialgleichungssystems ermittelt, das dem Modell entspricht (26, 111):

$$y(t) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Die Primärparameter A , α , B , β der Gleichung wurden nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit dem Gauß-Newtonschen Iterationsverfahren bestimmt (48, 50).

A = Virtuelle Anfangskonzentration im zentralen Kompartiment zum Zeitpunkt 0 (intravasaler Raum)

B = Virtuelle Anfangskonzentration im peripheren Kompartiment zum Zeitpunkt 0 (extravasaler Raum)

α = Konzentrationsgefälle als Ausdruck der Eliminationsgeschwindigkeit für das zentrale Kompartiment

β = Konzentrationsgefälle als Ausdruck der Eliminationsgeschwindigkeit für das periphere Kompartiment.

Mit Hilfe der von Wagner und Northam (110, 111) und Riegelmann (83) aufgestellten Formeln ließen sich die weiteren pharmakokinetischen Parameter ableiten.

y_0 (mcg/ml) fiktive Anfangskonzentration

$$y_0 = y_{01} = A + B$$

K_{e1} (h^{-1}) Eliminationskonstante bei Wirkstoffverlust im intravasalen Raum

$$K_{e1} = \frac{\alpha \cdot \beta (A + B)}{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}$$

K_{12}, K_{21} (h^{-1}) Geschwindigkeitskonstanten des Transfers zwischen zentralem (V_1) und peripherem (V_2) Kompartiment

$$K_{21} = \frac{\alpha \cdot \beta}{K_{e1}}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{e1} - K_{21}$$

$t_{50} \%$ (min) Halbwertszeit

V_1 (l) primäres Verteilungsvolumen

$$V_1 = \frac{\text{Dosis}}{A + B}$$

rel. V_D (l/100 kg KG) relatives Verteilungsvolumen, berechnet als

$$V_{DSS} = V_1 \cdot \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}}$$

V_{DSS} entspricht dem Verteilungsvolumen im "steady state", d.h. zum Zeitpunkt des Verteilungsgleichgewichtes

cott (h . mcg/ml) "concentrations times time" (46)
Fläche unter der Kurve, berechnet als
Integral dy/dt

Die Berechnung der statistischen Signifikanzgrenzen erfolgte mit dem Student-t-Test für gepaarte Werte im interindividuellen Vergleich.

3. Klinischer Einsatz von Cefazolin

36 stationäre Patienten der Medizinischen und Urologischen Klinik erhielten Cefazolin nach gezieltem Erregernachweis verabreicht. Die Diagnosen "Harnwegs- und bronchopulmonale Infektion" wurden durch den Nachweis pathologischer Erreger im Harn in der Regel nach Harnblasenpunktion oder Mittelstrahlurin, in vereinzelten Fällen mittels Katheterurin und im Sputum nach Analyse des gewaschenen Materials erhärtet.

Bei jedem Patienten wurden vor der Therapie folgende Werte ermittelt: Blutbild mit Differentialblutbild, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin, BSG, Kreatinin, Urinstatus mit quantitativer Eiweißausscheidung und in mehreren Fällen mit quantitativer Zellausscheidung, Röntgenaufnahmen der Nieren und ableitenden Harnwege bzw. der Lungen.

Die Patienten wurden mit durchschnittlich 3×1000 mg Cefazolin bei intravenöser Applikation über 10 Tage hinweg behandelt. Während der Therapie und nach Absetzen des Medikamentes wurden die Leber-, Nieren- und Knochenmarkfunktionsparameter überprüft. Die bakteriologische Abschlußkontrolle erfolgte frühestens vier Tage nach Beendigung der antibiotischen Behandlung.

Folgende charakteristische Krankheitsbilder ließen sich im Patientengut unterscheiden:

- a) 13 Patienten mit einer chronischen Pyelonephritis, die sich sowohl durch Symptome eines floriden Harnwegsinfektes als auch durch röntgenmorphologische Veränderungen an den Nieren und/oder eine Einschränkung der Nierenfunktion manifestierte.

- b) 21 Patienten mit einem Harnwegsinfekt, bei dem die Symptome eines floriden Infektes als infizierter Blasenurin und Leukozyturie zu Tage traten. Die Nieren funktionierten normal; im Röntgenbild konnten keine Veränderungen des Nierenparenchyms festgestellt werden.
- c) 2 Patienten mit einer Pleuro- bzw. Lobärpneumonie mit typischen klinischen (klingende Rasselgeräusche, Pleuraexsudat, perkutorische Dämpfung, eitriges Sputum) und röntgenologischen (Infiltrationen, Ergußbildung) Befunden.

4. Ergebnisse

4.1 Eiweißbindung

Die Bestimmungen der Konzentrationsdifferenzen der Cephalosporine zwischen Serum und Puffer als Ausdruck der Eiweißbindungen erfolgten im Agardiffusionstest.

Der an Serumalbumine gebundene Anteil des Cephalotins beträgt 56,0 %. Cefazolin wird zu 62,5 % gebunden, während Cephadrin mit 12,5 % die niedrigste Eiweißbindung aufweist.

4.2 Pharmakokinetik

4.2.1 Cephalotin

Die Tabelle 1 zeigt die individuellen Serumkonzentrationen des Cephalotins und die Mittelwerte mit Standardabweichungen nach intravenöser Verabreichung von 1,0 g des Antibiotikums. Die Tabelle 7 bringt diese Ergebnisse umgerechnet auf das mittlere Körpergewicht von 67,4 kg. Daraus ergibt sich für jeden Probanden eine durchschnittliche Cephalosporin-Dosierung von 14,8 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Der folgenden Erörterung der Ergebnisse werden nur noch die Werte aller drei Cephalosporine auf der Basis einer einheitlichen Dosierung von 14,8 mg/kg zu Grunde gelegt (Tabelle 7).

Der niedrige Serumwert des Cephalotins von 16,7 mcg/ml 30 Minuten nach der Injektion deutet auf eine kurze Verweildauer des Antibiotikums im Organismus hin. Nach weiteren 30 Minuten sind nur noch 5,5 mcg/ml nachweisbar. Dieser Wert verringert sich innerhalb weiterer 30 Minuten ungefähr um die Hälfte. Die Cephalotin-Konzentration beträgt drei und vier Stunden nach der Injektion 0,4 bzw. 0,2 mcg/ml. Der Sechsstunden-Wert liegt bereits unter der untersten Nachweisgrenze von 0,09 mcg/ml. Nach acht Stunden können keine Serumkonzentrationen mehr nachgewiesen werden.

Der Mittelwert der Serumkonzentrationen sechs Stunden nach Applikation wird mit 0,045 mcg/ml rein rechnerisch gebildet. Dabei handelt es sich um die Hälfte von 0,09 mcg/ml, der untersten Nachweisgrenze des Cephalotins im Serum.

Die Abbildung IV zeigt die Regressionskurve auf der Basis der individuellen Serumkonzentrationen, die auf eine durchschnittliche Dosierung von 14,8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, entsprechend dem mittleren Körpergewicht von 67,4 kg, zurückzuführen sind. Die Kurve demonstriert einen raschen, geradlinigen Konzentrationsabfall.

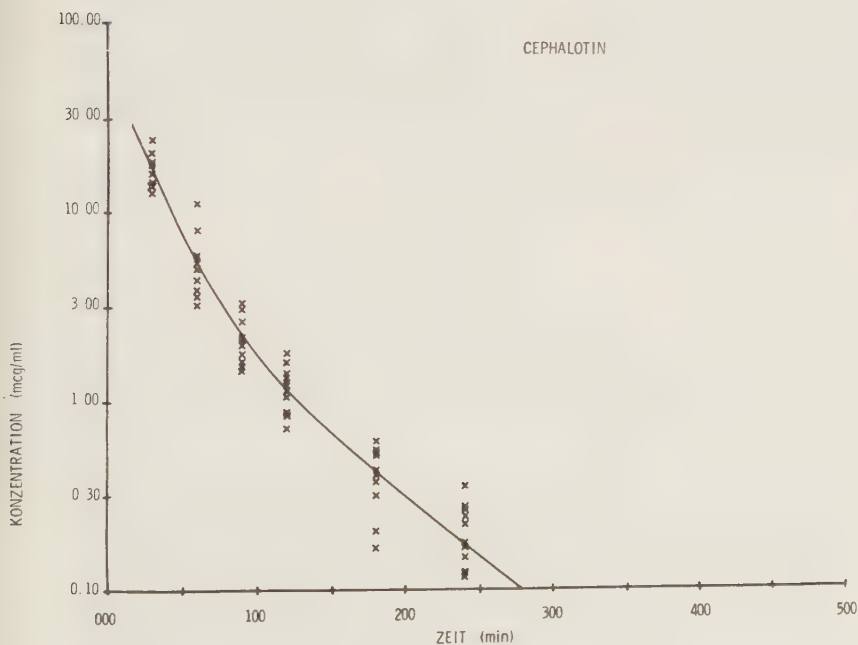


Abb. IV: Serumkonzentrationen und Regressionskurve nach i.v. Injektion von 1,0 g Cephalotin bei 12 Probanden

Der schnellen Elimination des Cephalotins aus dem Organismus entsprechen auch die pharmakokinetischen Daten (Tabelle 8). Die fiktive Anfangskonzentration (y_0) ist mit 59,8 mcg/ml am niedrigsten von allen drei untersuchten Cephalosporinen, die Eliminationskonstante (K_{el}) mit $2,34 \text{ h}^{-1}$ am höchsten. Daraus ergibt sich eine sehr kurze Halbwertszeit ($t_{50\%}$) von 47 Minuten. Das Verteilungsvolumen (rel. V_D) entspricht mit 24,8 l/100 kg etwa dem extracellulären Volumen. Die Fläche unter der Kurve (Cott) als Maß für den Dosis-Umsatz pro Zeiteinheit ist mit $25,5 \text{ h} \cdot \text{mcg/ml}$ relativ klein.

Die Urin-Recovery-Werte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Ausscheidung des Cephalotins über die Nieren erfolgt schnell in den ersten sechs Stunden mit hohen Urinkonzentrationen von 2194 mcg/ml als Mittelwert. Die Gesamtausscheidung nach 24 Stunden liegt mit 62,6 % im Vergleich zu den anderen Cephalosporinen relativ niedrig als Ausdruck der partiellen extrarenalen Elimination.

4.2.2 Cefazolin

Die Tabellen 3 und 7 beinhalten die Serummeßwerte für Cefazolin nach gleicher Dosierung und Umrechnung auf das mittlere Körpergewicht von 67,4 kg bei einheitlicher Dosierung von 14,8 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Der 30-Minuten-Wert des Cefazolins weist eine durchschnittliche Serumkonzentration von 102,9 mcg/ml auf; der Wert eine Stunde nach der Injektion liegt bei 69,8 mcg/ml und erreicht damit das Zehnfache des Cephalotin-Wertes bei gleichem Blutentnahmezeitpunkt. Nach zwei Stunden wird eine mittlere Konzentration von 39,5 mcg/ml bestimmt. Die Konzentration nach sechs Stunden beträgt noch 8,7 mcg/ml, während der Cephalotin-Wert zum gleichen Zeitpunkt bereits unter der untersten Nachweisgrenze liegt. Nach acht Stunden wird noch ein gut ablesbarer Hemmhof

mit einem Ergebnis von 4,4 mcg/ml registriert. Die langsamere Konzentrationsabnahme des Cefazolins spricht bereits für eine längere Halbwertszeit des Antibiotikums.

In der Abbildung V ist die Regressionskurve der individuellen Serumkonzentrationen, bezogen auf das mittlere Körpergewicht von 67,4 kg, aufgezeichnet. Im Vergleich zu Cephalotin ist ein deutlich langsamerer Abfall der Kurve zu erkennen.

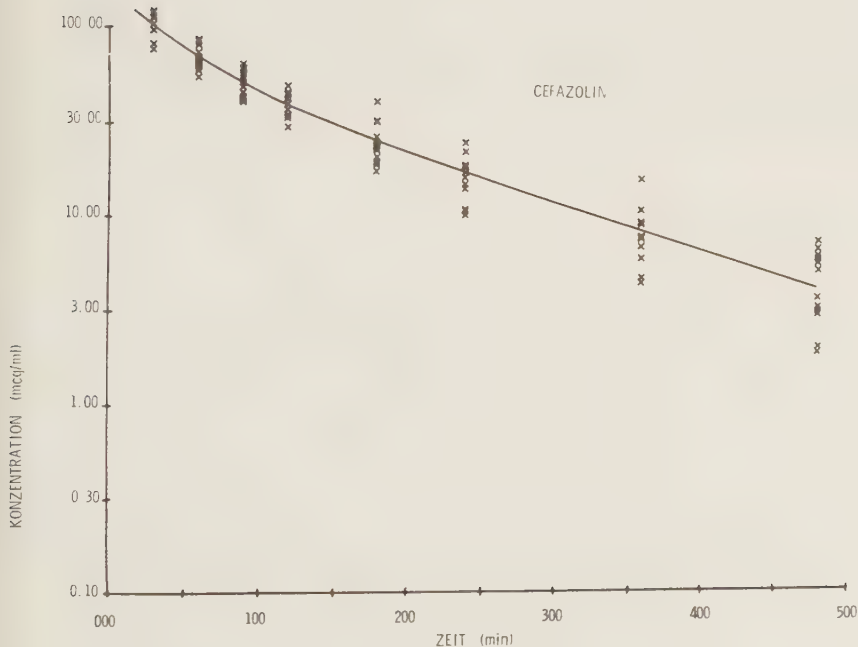


Abb. V: Serumkonzentrationen und Regressionskurve nach i.v. Injektion von 1,0 g Cefazolin bei 12 Probanden

Die Werte in Tabelle 8 charakterisieren das pharmakokinetische Verhalten des Cefazolins im Organismus. Die fiktive Anfangskonzentration (y_0) beträgt mit 160,7 mcg/ml fast das Dreifache des Cephalotin-Wertes. Cefazolin zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit ($t_{50\%}$) von 118 Minuten und eine niedrige Eliminationskonstante (K_{el}) von $0,62 \text{ h}^{-1}$ aus. Das relative Verteilungsvolumen (rel. V_D) ist mit 13,1 l/100 kg im Vergleich zu Cephalotin und Cephradin am niedrigsten, die Fläche unter der Kurve (Cott) mit 259,3 h . mcg/ml sehr groß.

Die Urin-Recovery-Werte sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Die Gesamtausscheidung nach 24 Stunden erreicht 87,6 % der Dosis. In den ersten sechs Stunden nach der Injektion wird mit 81 % der größte Teil des Cefazolins ausgeschieden. Die durchschnittliche Urinkonzentration liegt in den ersten sechs Stunden bei 3354 mcg/ml.

4.2.3 Cephradin

Der Tabelle 5 sind die individuellen Serumkonzentrationen nach Injektion von 1,0g Cephradin zu entnehmen. Nach Umrechnung dieser Werte auf das mittlere Körpergewicht von 67,4 kg bei einheitlicher Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht ergeben sich die in Tabelle 7 aufgeführten Konzentrationen.

Die erste Blutentnahme 30 Minuten nach der Injektion weist eine mittlere Cephradin-Konzentration von 35,1 mcg/ml im Serum auf. Die nach einer Stunde ermittelte Serumkonzentration von 16,6 mcg/ml übertrifft den Cephalotin-Wert um das Dreifache, liegt jedoch deutlich unter der Cefazolin-Konzentration, die zu diesem Zeitpunkt 69,8 mcg/ml beträgt. Nach zwei Stunden liegt eine Cephradin-Konzentration von 5,8 mcg/ml vor, weitere zwei Stunden später eine Konzentration von 1,3 mcg/ml. Die Acht-Stunden-Werte zweier Probanden liegen oberhalb der

Nachweisgrenze bei 0,2 und 0,18 mcg/ml. Die Werte der übrigen zehn Versuchspersonen unterschreiten die unterste Nachweisgrenze und werden rein rechnerisch mit der Hälfte dieses Grenzwertes für die Mittelwertbildung festgesetzt. Der errechnete Mittelwert acht Stunden nach Cephradine-Applikation beträgt 0,1 mcg/ml.

Die Regressionskurve in Abbildung VI veranschaulicht den Acht-Stunden-Wert, der die unterste Nachweisgrenze von 0,156 mcg/ml unterschreitet.

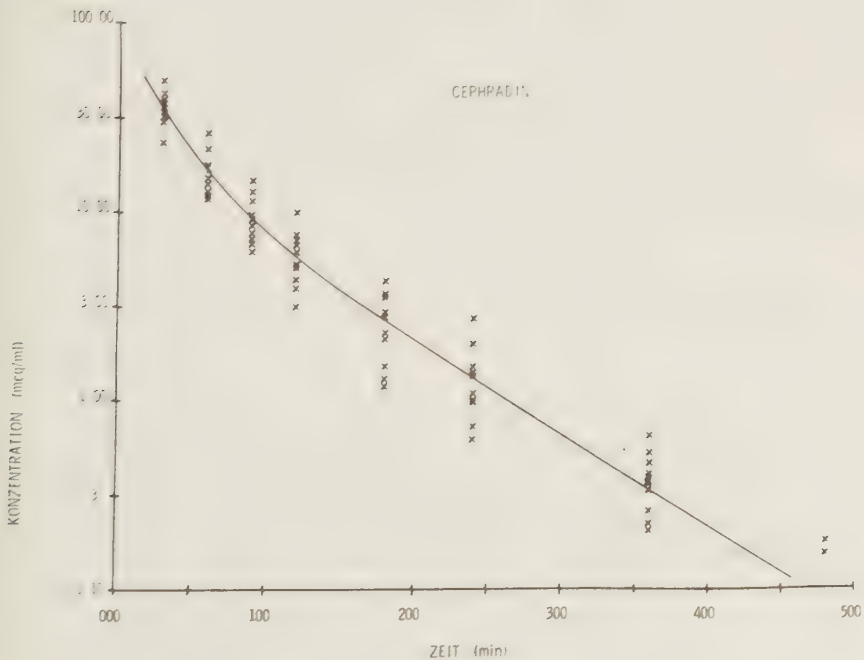


Abb. VI: Serumkonzentrationen und Regressionskurve nach i.v. Injektion von 1,0 g Cephradine bei 12 Probanden

Die Tabelle 8 beinhaltet die pharmakokinetischen Parameter des Cephadrins. Die fiktive Anfangskonzentration (y_0) liegt mit 86,9 mcg/ml zwischen den Cephalotin- und Cefazolin-Werten. Die Halbwertszeit ($t_{50\%}$) erreicht mit 62 Minuten die Hälfte des Cefazolin-Wertes. Die Eliminationskonstante (k_{el}) nimmt in ihrer Größenordnung von $1,49\text{ h}^{-1}$ ebenfalls eine Zwischenstellung ein. Das Verteilungsvolumen (rel. V_D) entspricht mit 24,6 l/100 kg dem Cephalotin-Volumen von 24,8 l/100 kg und damit ebenfalls dem extracellulären Volumen. Die Fläche unter der Kurve (Cott) beträgt 57,9 h . mcg/ml.

Die Tabelle 6 demonstriert die gesammelten Urinmengen, Cephra-
din-Konzentrationen im Urin und den prozentualen Anteil an der
Gesamtelimination für jeden der 12 Probanden. Die Gesamtaus-
scheidung über die Nieren beträgt nach 24 Stunden 89 % der
Dosis. Der Hauptanteil von 87,3 % wird in der ersten Sammel-
periode sechs Stunden nach Applikation ausgeschieden. In die-
ser Zeitphase liegt die mittlere Cephra-
din-Konzentration bei 4065 mcg/ml.

4.2.4 Vergleichende Gegenüberstellung der drei Cephalo- sporine

Die Tabelle 8 und die Abbildungen VII und VIII dokumentieren
zusammenfassend in einer Gegenüberstellung die pharmakokine-
tischen Daten, die Eiweißbindung und die Urinelimination.
Es handelt sich bei diesen Ergebnissen jeweils um die Mittel-
werte, bezogen auf das durchschnittliche Körpergewicht von
67,4 kg.

y_0 ist der errechnete fiktive Anfangswert zum Zeitpunkt $t = 0$.
Für Cefazolin liegt y_0 mit 160,7 mcg/ml fast um das Doppelte
über der Cephra-
din-Anfangskonzentration mit 86,9 mcg/ml und
fast um das Dreifache über dem Cephalotin-Wert mit 59,8 mcg/ml.

Cephalotin zeichnet sich durch eine hohe Eliminationskonstante aus, deren Wert ungefähr viermal höher liegt als bei Cefazolin. Die Halbwertszeit ist mit 47 Minuten sehr kurz im Vergleich zu Cefazolin mit 118 Minuten. Bereits sechs Stunden nach der Cephalotin-Injektion ist ein exakter Konzentrationsnachweis nicht mehr möglich, da es sich um Bereiche unterhalb der Nachweisgrenze handelt.

Cephradin zeigt eine günstigere Pharmakokinetik als Cephalotin. Die Serumkonzentrationen erreichen eine Stunde nach Applikation den dreifachen Wert des Cephalotins und sind nach sechs Stunden noch gut meßbar. Die Halbwertszeit ist mit 62 Minuten deutlich länger, die Eliminationskonstante entsprechend kleiner als bei Cephalotin.

Cefazolin wird infolge seiner langen Halbwertszeit von 118 Minuten nur langsam eliminiert und ist nach acht Stunden noch mit über 4 mcg/ml im Serum nachweisbar. Die Serumkonzentration beträgt nach einer Stunde das Zehnfache des Cephalotin-Wertes. Die Fläche unter der Kurve (Cott) ist hochsignifikant größer ($p < 0.005$) als bei Cephalotin, das infolge eines niedrigen Dosis-Zeit-Umsatzes den niedrigsten Wert aufweist. Cephradin zeigt ebenfalls einen signifikant höheren Wert ($p < 0.005$) als Cephalotin.

Die Geschwindigkeitskonstanten K_{12} und K_{21} charakterisieren den Ablauf des Austausches zwischen zentralem und peripherem Kompartiment. K_{12} von Cefazolin mit $0,34 \text{ h}^{-1}$ liegt zwischen $0,31 \text{ h}^{-1}$ für Cephalotin und $0,45 \text{ h}^{-1}$ für Cephradin. Die Konstanten K_{21} mit $1,06 \text{ h}^{-1}$ für Cephalotin, $1,02 \text{ h}^{-1}$ für Cephradin und $0,81 \text{ h}^{-1}$ für Cefazolin zeigen keine gerichteten Veränderungen.

Das Verteilungsvolumen von Cefazolin ist am kleinsten, die Eiweißbindung am höchsten. Cephalotin und Cephradin weisen

annähernd gleiche Verteilungsvolumina auf, obwohl die Eiweißbindung von Cephradine mit 12,5 % sehr niedrig ist, während Cephalotin mit 56 % eine relativ hohe Bindung erreicht.

Eine synoptische Darstellung veranschaulicht die Serumspiegelkurven der drei Cephalosporine (Abb. VII).

Cephalotin zeigt einen schnell abfallenden Serumspiegelverlauf mit Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze bereits nach sechs Stunden, während Cefazolin über acht Stunden in hohen Konzentrationen nachweisbar ist. Die Cephradine-Werte bewegen sich zwischen den beiden Konzentrationskurven, wobei der Konzentrationsabfall deutlich schneller als bei Cefazolin erfolgt.

Die Abbildung VIII demonstriert die Urin-Recovery der drei Antibiotika. Die 24-Stunden-Recovery von Cefazolin stimmt mit der Cephradine-Ausscheidung nahezu überein. Beide Cephalosporine werden fast vollständig über die Nieren wieder ausgeschieden. Cephalotin wird zu 62,6 % eliminiert.

Die Ausscheidung von Cephalotin und Cephradine erfolgt innerhalb der ersten sechs Stunden schneller im Vergleich zu Cefazolin. Die Recovery liegt 12 und 24 Stunden nach Applikation niedriger als bei Cefazolin.

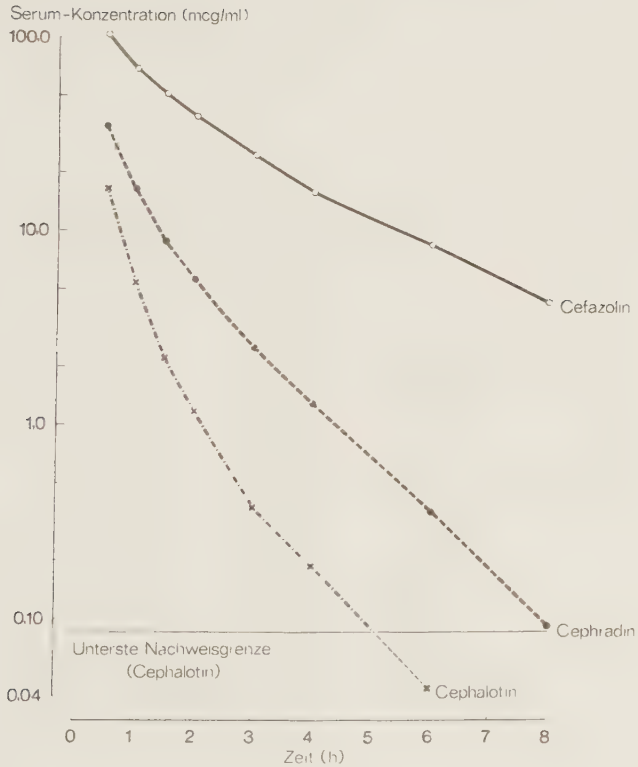


Abb. VII: Serumkinetik von Cefazolin, Cephradine und Cephalotin nach i.v. Injektion von 1,0 g bei 12 Probanden

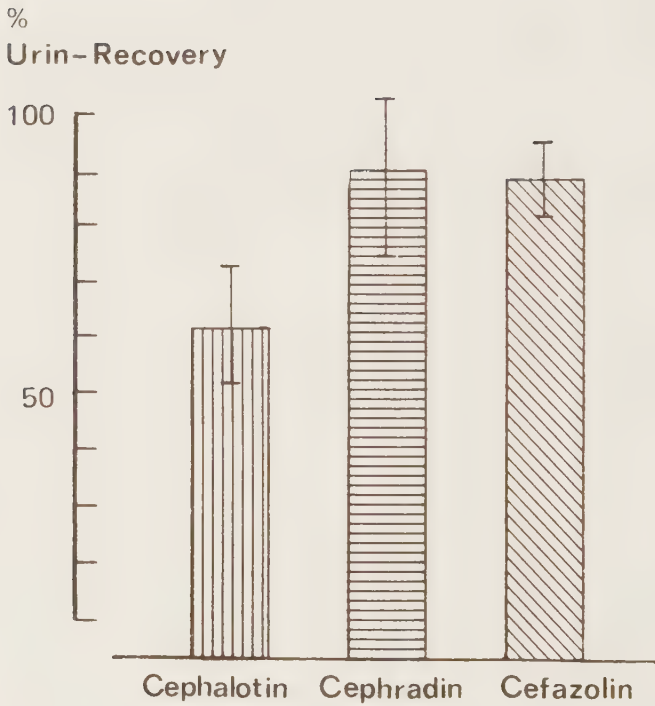


Abb. VIII: Vergleich der Urin-Recovery von Cephalotin, Cephadrin und Cefazolin nach i.v. Injektion von 1,0 g bei 12 Probanden

4.3 Kreatinin- und SGPT-Werte

Die im chemischen Zentrallabor des Klinikums Steglitz ermittelten Werte wurden mit den Normalwerten anhand der tabellarischen Aufstellung der Laboratoriumsbefunde verglichen, die im Klinikum gemäß den Arbeitsmethoden Gültigkeit hat. Alle Werte der Probanden liegen im Normbereich.

a) Kreatinin

Die Befunde schwanken bei den sechs weiblichen Probanden zwischen 5,4 und 7,8 mg/l, bei den sechs männlichen Probanden zwischen 7,4 und 9,7 mg/l.

b) SGPT

Im Serum der weiblichen Probanden liegen die Werte bei 3 - 6 IE/l, im Serum der männlichen Probanden bei 3 - 5 IE/l.

4.4 Verträglichkeit

Alle Versuchspersonen vertrugen die Antibiotika gut. Zwei Probanden äußerten bei der Applikation von Cephalotin leichte Übelkeit über drei Minuten hinweg bzw. Klebstoffgeschmack auf der Zunge. Nach Cefazolin- und Cephradine-Gabe traten in einem bzw. in vier Fällen Geschmacksbeeinträchtigungen pelziger und salzig-säuerlicher Natur auf, die höchstens 15 Minuten anhielten.

4.5 Klinische Ergebnisse

Einsatz und Dosierung des Cefazolins erfolgten auf der Basis der mikrobiologischen und klinischen Erfahrungen, die in der Literatur mitgeteilt worden sind (8, 11, 62, 87, 66), und unter Berücksichtigung der eigenen pharmakokinetischen Resultate.

36 Patienten erhielten zehn Tage lang täglich eine durchschnittliche Dosis von 3 x 1 g Cefazolin intravenös injiziert. Das Kollektiv setzte sich aus 23 weiblichen Patienten im Alter von 23 bis 84 Jahren und aus 13 männlichen Patienten, deren Lebensalter zwischen 33 und 81 Jahren lag, zusammen.

Vor Behandlungsbeginn wurden in signifikanten Keimzahlen (über 10^5 /ml) folgende Krankheitserreger isoliert:

- 23 E. coli, coliforme Keime
- 8 Proteus mirabilis
- 1 Proteus morganii
- 4 Enterokokken
- 2 Staphylokokken

Alle bakteriellen Erreger wurden im herkömmlichen Agardiffusionsverfahren auf ihre Cefazolin-Empfindlichkeit geprüft. Sämtliche Keime waren sensibel.

4.5.1 Harnwegserkrankungen

Als Kriterien des klinischen Behandlungserfolges bei Harnwegsinfektionen und chronischer Pyelonephritis galten Entfieberung, Rückgang der dysurischen Beschwerden, Sistieren oder Verminderung der Proteinurie, Leukozyturie, Erythrozyturie und Abfall der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Die Gewinnung eines sterilen Urins frühestens vier Tage nach Abschluß der Therapie wurde als bakteriologischer Erfolg gewertet.

34 Patienten wurden mit Cefazolin behandelt, davon 21 Fälle mit den Symptomen einer Harnwegsinfektion und 13 Fälle mit chronischer Pyelonephritis.

a) Klinische und bakteriologische Erfolge

Bei 23 Patienten stellte sich ein guter klinischer und bakteriologischer Behandlungserfolg ein (Tabelle 9). Bei zwei schweren Harnwegsinfektionen wurde die Cefazolin-Therapie aus dringender Indikation ohne Erregernachweis begonnen, da Binotal^R und Tetracycline keine Besserung des Krankheitsbildes bewirkt hatten. Zweimal lag eine Mischinfektion (Proteus mirabilis - E. coli - Enterokokken, E. coli - Enterokokken) vor. Die Behandlung brachte in allen Fällen gute Resultate mit Normalisierung des klinischen Bildes und Beseitigung der Krankheitserreger.

Bei fünf Patienten wurden vor der Therapie im Urin Eiweißspuren gefunden, bei acht Patienten deutliche Eiweißmengen. Es trat bei elf Patienten ein Rückgang der Proteinurie im Verlaufe der Behandlung ein. Bei zwei Patienten mit Eiweißspuren sistierte die Proteinurie.

Die Leukozytenwerte im Urin schwankten in Größenordnungen von 7 - 8 und massenhaft. Nach Absetzen von Cefazolin wurden normale Befunde festgestellt. Bei fünf Patienten trat weder vor noch nach der Therapie eine Erythrozyturie auf. Im Urin der anderen Kranken wurden zwei bis viele und in einem Fall massenhaft Erythrozyten gezählt. Die Befunde normalisierten sich bzw. stagnierten bei einem Patienten mit Prostataadenom.

Zwei Patienten mit Harnwegsinfektionen wiesen keine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf. Zwölfmal fiel die erhöhte BSG unter der Behandlung ab von im Mittel 53/86 mm vor der

Therapie auf im Mittel 23/45 mm (nach Westergreen) nach der Therapie.

b) Klinische Erfolge

Bei vier Patienten wurde mit Cefazolin ein klinischer Erfolg erzielt, ohne daß es zur Keimbeseitigung kam (Tabelle 10b). Bei einer Patientin (L.I.) handelte es sich um den akuten Schub einer chronischen Pyelonephritis. Röntgenaufnahmen bestätigten den fortgeschrittenen pyelonephritischen Prozeß. Die Behandlungsdauer von zehn Tagen bei einer Dosierung von 2 x 1 g Cefazolin täglich war in diesem Fall zu kurz und unzureichend, um den Keim zu beseitigen. Der Proteinwert im Urin ging von 2,8 g/die auf 0,72 g/die zurück. Die Leukozyturie bildete sich ebenfalls bis auf 3 - 4 Zellen/Gesichtsfeld zurück, während eine geringgradige Erythrozyturie von 2 - 3 Zellen sistierte.

Das unbefriedigende bakteriologische Ergebnis bei einer Patientin (L.L.) mit banaler Harnwegsinfektion ist wahrscheinlich auf eine Unterdosierung von nur 2 x 1 g Cefazolin täglich und zu kurze Behandlungsdauer (10 Tage) zurückzuführen. Die Leukozyturie bildete sich zurück. Das Allgemeinbefinden beider Patientinnen besserte sich unter Rückgang der hohen BSG-Werte.

Eine Patientin (S.H.) litt unter einer chronischen rezidivierenden Pyelonephritis. Das klinische Bild besserte sich, während E. coli nach der Behandlung im Blasenpunktat noch nachgewiesen werden konnte. Die BSG stieg unter der Therapie von 42/77 mm auf 60/100 mm an.

Rezidivierende Blasenulcera komplizierten die Behandlung eines Patienten (F.G.) mit Einzelniere nach Urogenitaltuberkulose.

Es erfolgte ein Keimwechsel, da wahrscheinlich durch eine Cystoskopie Klebsiella-Keime eingeschleppt wurden. Das Allgemeinbefinden besserte sich. Im Urin war nach der Therapie kein Eiweiß mehr nachweisbar. Die Leukozyturie sistierte bei 9 - 20 Zellen. Wegen der Blasenulcera lag die Erythrozytenzahl im Urin auch nach der Therapie bei 9 - 20 Zellen/Gesichtsfeld.

c) Mißerfolge

Die Ergebnisse mit Cefazolin werden durch sieben klinische und bakteriologische Mißerfolge beeinträchtigt (Tabelle 10a). Bei einem 81jährigen Patienten (H.P.) mit chronischer Pyelonephritis erschwerte ein großes Prostataadenom mit Restharnbildung die Behandlung. Die BSG blieb unverändert hoch. Nach der Therapie wurden im Urin 9 - 20 Leukozyten/Gesichtsfeld gezählt.

Bei einem Patienten (G.M.) mit Schrumpfniere bestand außerdem ein Zustand nach Heminephrektomie rechts. Eine Erythrozyturie ging zurück, während Proteinurie und Leukozyturie persistierten. Eine Besserung des klinischen und bakteriologischen Krankheitsbildes konnte bei beiden Patienten nicht erreicht werden.

Bei der Besprechung der übrigen fünf Mißerfolge handelt es sich jeweils um Harnwegsinfektionen. Bei einem 71jährigen Diabetiker (K.G.) erfolgte nach transurethraler Prostataresektion ein Keimwechsel von Enterokokken auf Pseudomonas aeruginosa und Proteus mirabilis. Leukozyten wurden in massenhafter Anzahl, Eiweiß in Spuren im Urin nachgewiesen. Die Erythrozytenzahl stieg von 1 - 2 auf 9 - 20 Zellen/Gesichtsfeld. Nach transurethraler Prostataresektion erfolgte bei einem mischinfizierten (Proteus morganii - Enterokokken) 77jährigen Patienten (E.K.) ein Keimwechsel. Eiweiß, viele Leukozyten

und viele Erythrozyten wurden vor und nach der Therapie im Urin nachgewiesen. Aus dem Blasenpunktat wurde nach der Therapie *Pseudomonas aeruginosa* isoliert.

Bei einem 36jährigen Patienten (F.S.) mit Harnröhrenstriktur erhöhte sich die BSG von 4/10 auf 20/35 mm bei Fortbestand der klinischen und bakteriologischen Symptomatik. Eine Erythrozyturie bildete sich auf 3 - 4 Zellen zurück; eine Proteinurie bestand nicht. Eine 75jährige Patientin (N.A.) mit Mischinfektion (*Coli*-Gruppe - *Staphylococcus aureus*) befand sich nach Apoplexie in einem harninkontinenten Zustand mit Dauerkatheter. Eiweiß, Leukozyten und Erythrozyten wurden reichlich im Urin gefunden. Im Katheterurin konnte nach der Therapie *E. coli* nachgewiesen werden.

Eine 45jährige Patientin (H.I.) mit *Coli*-Infektion wurde nach operativer Entfernung eines Nierenbeckensteines ohne Erfolg mit Cefazolin behandelt. Unter Tetracyclin-Therapie ging das Fieber zurück, der Urin wurde keimfrei.

Bei den aufgeführten Krankheitsbildern handelte es sich meist um fortgeschrittene morphologische und obstruktive Veränderungen der Nieren und ableitenden Harnwege bzw. um Patienten mit Dauerkatheter.

d) Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Cefazolin wurde allgemein gut vertragen. Exantheme, andere allergische Reaktionen oder gröbere Venenreizungen traten bei keinem Patienten auf.

Ein geringer Anstieg der Transaminasen nicht über 30 IE/l war in sechs Fällen zu verzeichnen. Bei den Abschlußkontrollen vier Tage nach Beendigung der Therapie wurden normale Leber-

funktionswerte bestimmt. Einmal konnte ein mäßiger Anstieg der alkalischen Phosphatase von 171 auf 198 IE/l, fünfmal eine vorübergehende, geringe Erhöhung dieses Enzyms während der Therapie und bei einem Patienten ein leichter Anstieg der Harnsäure von 34,4 auf 53,1 mg/l im Serum beobachtet werden. In vier Fällen normalisierten sich unter der Therapie zu Beginn gering erhöhte Kreatinin-Werte.

Zwei Patienten reagierten während der ersten drei Tage nach den Injektionen mit Übelkeit und Brechreiz. Diese Beschwerden traten bei den folgenden Applikationen nicht mehr auf.

4.5.2 Bronchopulmonale Infektionen

Cefazolin wurde bei zwei Patienten mit bronchopulmonalen Infektionen eingesetzt.

Bei einer 83jährigen Patientin (B.H.) mit ausgedehnter Pleuropneumonie rechts mit begleitender Pleuritis verschlechterte sich das klinische Krankheitsbild trotz Therapie mit einem Ampicillin-Präparat (Binotal^R). Es traten Temperaturanstieg, erneute Leukozytose, weiterer Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit und Zunahme der pulmonalen Infiltrationen auf. Da eine sofortige Behandlung notwendig war und das gewonnene Pleuraexsudat steril blieb, wurde Cefazolin ohne Antibiotogramm über elf Tage hinweg verabreicht. Im Verlaufe der Behandlung besserte sich das klinische Bild, das Fieber und eine geringe Proteinurie gingen zurück. Der Lungenbefund normalisierte sich innerhalb von zehn Tagen; pathologische Auskultationsgeräusche und perkutorische Dämpfung wurden nicht mehr festgestellt.

Im Hinblick auf das hohe Alter der Patientin und die Schwere des Krankheitsbildes wurde mit Cefazolin bei guter Verträglichkeit ein ausgezeichneter Therapieerfolg erzielt.

Eine Serie von Röntgenbildern als Verlaufskontrolle demonstriert das positive Behandlungsergebnis bei einer an *E. coli*-Lobärpneumonie erkrankten 28jährigen Patientin (C.C.) (Abb. IX a-e). Eine Steißbeinfistel galt als Ausgangsherd für die Pneumonie. Vor der Therapie konnte *E. coli* im gewaschenen Sputum reichlich nachgewiesen werden. Die Patientin wurde 13 Tage lang mit Cefazolin - bei guter allgemeiner und lokaler Verträglichkeit - behandelt. Nach der Therapie war kein pathologischer Sputumbefund mehr zu verzeichnen. Das klinische Bild hatte sich mit Entfieberung, Rückgang einer leichten Anaemie und Leukozytose, Rückbildung des Auskultations- und Perkussionsbefundes normalisiert.

Die Abbildungen IX a und IX b zeigen den Röntgenbefund zu Beginn der Cefazolin-Therapie. Oberhalb des Interlobärspaltes zwischen Ober- und Mittellappen der rechten Lunge verläuft eine dichte, keilförmige Verschattung mit der Spitze in Richtung Lungenhilus, die den unteren Abschnitt des rechten Oberlappens im posterioren und anterioren Segment erfaßt. Feinere, aufgelockerte Infiltrationen beziehen den Mittellappen, insbesondere dessen mediales Segment, ein (Abb. IX a, b).



Abb. IX a-e: Röntgenaufnahmen bei Lobärpneumonie

Abb. IX a: Thoraxaufnahme zu Beginn der Cefazolin-Behandlung
am 21.12.1972



Abb. IX b: Thoraxseitenaufnahme am 21.12.1972

Die Aufnahme zwölf Tage später (Abb. IX c) läßt nur noch die untere Grenze des Keilschattens als gut sichtbare Kontur erkennen. Der Mittellappen weist keine Infiltration mehr auf.



Abb. IX c: Thoraxaufnahme am Ende der Cefazolin-Behandlung
am 2.1.1973

Die Seitenaufnahme zeigt am Ende der Behandlung noch eine Restinfiltration (Abb. IX d).



Abb. IX d: Thoraxseitenaufnahme am 2.1.1973

Sechseinhalb Wochen nach Beendigung der Behandlung gab die Röntgenaufnahme das Bild einer gesunden Lunge mit scharfen Grenzen wieder (Abb. IX e).

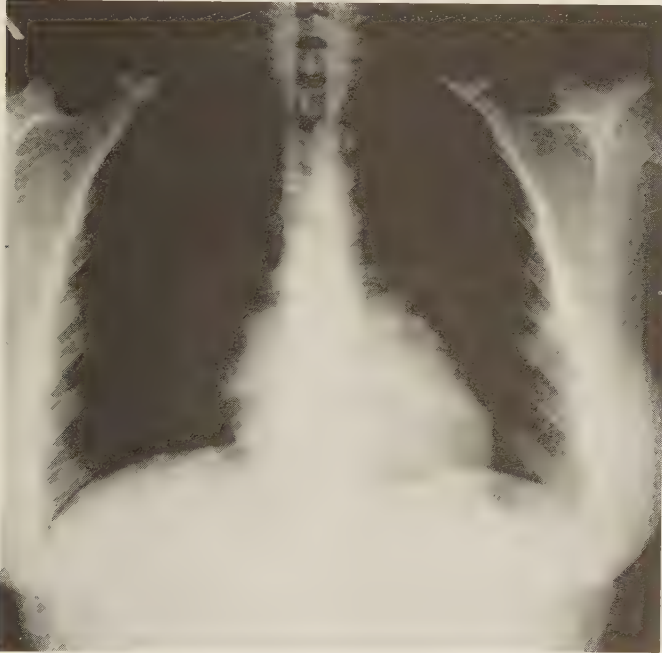


Abb. IX e: Thoraxaufnahme am 16.2.1973

4.5.3 Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse

In der Tabelle 9 sind die den Krankheitsfällen entsprechenden Ergebnisse zusammenfassend dargestellt. Bei 29 Patienten konnte ein guter klinischer Erfolg mit Entfieberung, Normalisierung der Blut- und Urinwerte und der röntgenologischen Befunde erreicht werden. Bei 25 Patienten wurde eine Keimelimination erzielt.

Cefazolin zeichnete sich durch gute Verträglichkeit aus. Aufgeführte Nebenwirkungen traten vorübergehend in den ersten Behandlungstagen auf. Die Thrombozyten zeigten in Zahl und Form keine charakteristischen Veränderungen. Der Coombs-Test blieb immer negativ.

Patienten- zahl	Diagnosen	Keime vor der Therapie	Erfolgsbeurteilung				Nebenwirkungen
			klinisch		bakteriologisch		
			gut	schlecht	gut	schlecht	
34	1. Harnwegsinfekt.						
	a) chron. Pyeloneph. n=13	E. coli./colif. K: 9 Prot. mirabil. : 4 Enterokokken : 1	11	2	10	3	Nausea } Vomitus } 2
	b) Harnwegsinfekt. n=24	E. coli :13 Prot. mirab. : 4 Prot. morgan. : 1 Enterokokken : 3 Staph. aur : 2	16	5	13	8	Transamin ↑6 alk. Phosph ↑1 Harnsaure ↑1
2	2. Bronchopulm. Infektionen						
	a) Pleuropneumonie b) Lobarpneumonie	E. coli : 1	2	—	2	—	—
36		38	29	7	25	11	10

Tabelle 9: Bakteriologische und klinische Ergebnisse und Nebenwirkungen der Cefazolin-Therapie bei 36 Patienten mit Harnwegs- und bronchopulmonalen Infektionen

5. Diskussion

5.1 Mikrobiologie

Die Cephalosporine werden seit 1964 in der Chemotherapie eingesetzt. Zahlreiche Untersuchungen an grampositiven und gramnegativen Keimen in vitro und Erfahrungen bei der Behandlung von Infektionen im klinischen Bereich (3, 4, 8, 27, 41, 43, 59, 62, 63, 64, 73, 87, 94, 102) belegen die antibakterielle Wirkung dieser Antibiotika, die auf selektiver Hemmung der Transpeptidierungsreaktion bei der Zellwandsynthese des proliferierenden Mikroorganismus beruht (59, 115). Die Cephalosporine zeichnen sich durch ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum (8, 34, 43, 105, 112, 98), geringe Toxizität (23, 73, 96), Penicillinasefestigkeit und seltene Kreuzallergie mit Penicillinen (71, 103) aus. Die Cephalosporine sind sehr gut wirksam gegen die meisten grampositiven Kokken mit Ausnahme der Enterokokken und wirksam gegen viele gramnegative Bakterien (32). Es besteht keine Kreuzresistenz mit Penicillin G (98). Bei Staphylokokkeninfektionen kann eine Kreuzresistenz von Cephalosporinen mit penicillinasefesten Penicillinen (Oxacillin, Di- und Flucloxacillin, Cloxacillin) auftreten; eine partielle Kreuzresistenz mit Ampicillin und Carbenicillin wurde beobachtet (98). Bakterien, die eine β -Lactamase (Cephalosporinase) bilden und damit eine enzymatische Spaltung des Antibiotikums hervorrufen, sind resistent gegen Cephalosporine (30). Eine nicht enzymatisch bedingte Unempfindlichkeit der Bakterien ("drug tolerance") ist beschrieben worden (30). Die Cephalosporine weisen in therapeutisch erreichbaren Konzentrationen eine bactericide Wirkung auf (59, 64, 65). Die bactericiden Hemmwerte liegen etwa eine bis vier Stufen über den bakteriostatischen Werten (112).

Zu den herkömmlichen Cephalosporinen zählen Cephalotin, Cephaloridin, Cephaloglycin und Cephalixin, die sich in der Klinik bewährt haben (84). In den letzten Jahren sind zahlreiche neue

Cephalosporine wie Cefazolin, Cephradine, Cephacetril, Cephapirin und Cephalexin synthetisiert worden, die sich teilweise durch günstigere pharmakokinetische Eigenschaften und ein breiteres antibakterielles Wirkungsspektrum auszeichnen. Auf die für die Therapie neu zugelassenen Cephalosporine der vierten Generation nach O'Callaghan (68) wird am Schluß der Diskussion eingegangen.

Cephalotin zeigt eine hohe Aktivität gegen koagulasepositive, penicillinresistente Staphylokokken, Pneumokokken und Streptokokken der Gruppe A (73), Streptokokken der Gruppe B und vergrünende Streptokokken (64, 113). In vitro-Untersuchungen von Warnecke (113) ergaben, daß Enterokokken nur zu 40 % therapeutisch beeinflussbar sind. Naumann (64) stellte fest, daß Cephalotin *E. coli* und coliforme Keime, *Klebsiella*-, *Aerobacter*- und *Salmonella*-Stämme nur zu einem geringen Prozentsatz erfaßt, während Enterokokken nur durch therapeutisch nicht realisierbare Konzentrationen gehemmt werden. *Proteus mirabilis* wird mit mehr als 50 % erfaßt, *Proteus morganii*, *rettgeri* und *vulgaris* und *Bacterium pyocyaneum* sind resistent gegen Cephalotin (64, 113). Warnecke (113) wies bei *Salmonellen*, *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis* eine Empfindlichkeit in vitro nach. Erreger mit einer MIC über 12,5 mcg/ml gelten nach Naumann (64) als resistent gegen Cephalotin. Breitfellner (9) weist in einer Arbeit aus dem Jahre 1968 auf eine schnell einsetzende Resistenzentwicklung coliformer Bakterien, *E. coli* und Enterokokken unter Cephalotin-Therapie hin.

Cephaloridin ist voll wirksam gegen penicillinsensible Staphylokokken ohne Penicillinasebildung und Penicillinase bildende Staphylokokken mit subtotaler bis totaler Resistenz gegen Penicillin G, gegen Pneumokokken und β -haemolysierende Streptokokken der Gruppen A, B und G mit gleicher antibakterieller Aktivität wie Penicillin G und gegen vergrünende Streptokokken (63). Die Cephaloridin-Hemmwerte für diese Erreger lagen bei

Naumanns (63) Untersuchungen unter 1,0 mcg/ml, für Enterokokken wurden dagegen Hemmwerte von 12,5 bis 25,0 mcg/ml registriert. Weiterhin stellte Naumann (63) bei Untersuchungen in vitro fest, daß das therapeutische Spektrum von Cephaloridin etwa 30 % von *Proteus mirabilis*, über 80 % von *E. coli* und coliformen Keimen, zahlreiche *Klebsiella*-Stämme und zehn untersuchte *Salmonella*-Spezies erfaßt. Cephaloridin ist gegen *Proteus morganii*, *rettgeri*, *vulgaris* und *Bacterium pyocyaneum* ebenso unwirksam wie Cephalotin (59, 63).

Cephalexin als orales Antibiotikum mit sehr guten Resorptionseigenschaften und Cephaloglycin als instabiles Cephalosporin zeigen eine geringere antibakterielle Wirkungsintensität als Cephalotin und Cephaloridin (112).

Aus den Mitteilungen von Nishida und Mitarbeitern (66) geht hervor, daß Cefazolin als Breitspektrumantibiotikum gute Aktivität gegen grampositive und gramnegative Keime aufweist. Bergeron und Mitarbeiter (8) geben an, daß die antibakterielle Aktivität des Cefazolins gegen grampositive und gramnegative Bakterien den Wirkungen von Cephalotin und Cephaloridin entspricht, im Vergleich zu Cephalexin aber noch höher ist. Naumann (65) teilte nach vergleichenden Untersuchungen für Staphylokokken ohne und mit Penicillinasebildung MIC-Werte von 0,22 bzw. 0,66 mcg/ml mit, die etwas über den MIC-Werten von Cephalotin und Cephaloridin liegen. Der Autor gab für Cefazolin eine mittlere Aktivität gegen β -haemolysierende Streptokokken an mit Hemmwerten, die größenordnungsmäßig zwischen den Werten von Cephalotin und Cephaloridin liegen und beobachtete eine Resistenz von Enterokokken gegen Cefazolin. Weiterhin stellte Naumann (65) fest, daß ein partiell und total bactericider Effekt des Cefazolins bei vielen Staphylokokken und fast allen β -haemolysierenden Streptokokken bereits mit der MIC erreicht wird. Sabbath und Mitarbeiter (87) beobachteten eine dem Cephalotin vergleichbare gute Aktivität gegen grampositive Kokken. Von Bedeutung

ist, daß Cefazolin eine stärkere Aktivität gegen *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* (94) entfaltet als Cephalotin und Cephaloridin (105). Joeller und Simon (105) geben an, daß das Cefazolin in seiner in vitro-Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* und *vulgaris* dem Cephalotin entspricht, gegen *E. coli*, *Klebsiella* und *Enterobacter* aber deutlich überlegen ist. Knothe (43) stellte eine erhöhte Wirksamkeit gegen Salmonellen, Shigellen, *E. coli*, *Klebsiella* und *Citrobacter* gegenüber Cephalotin fest und gibt an, daß sich die meisten Enterokokkenstämme als wenig empfindlich erwiesen. Der Autor unterstreicht das breite Wirkungsspektrum des Cefazolins und gibt MIC-Werte gegen Streptokokken A, Pneumokokken und Staphylokokken an, die für Cefazolin und Cephalotin wesentlich unter 1 mcg/ml liegen. Gegen *E. coli* ist nach Knothes (43) Untersuchungen Cefazolin mit einer mittleren MIC von 3,5 mcg/ml bedeutend aktiver als Cephalotin mit 19,3 mcg/ml. Knothe unterstreicht die Unwirksamkeit des Cefazolins gegen *Pseudomonas*, *Serratia* und die meisten indolpositiven *Proteus*-Spezies. Hoffmann und Vömel (34) erhielten für Cefazolin und Cephalotin Hemmwerte, die eine vier- bis achtmal größere Wirksamkeit des Cefazolins gegen *E. coli*, eine zweimal größere Wirksamkeit gegen *Klebsiella pneumoniae* dokumentieren. Die gute Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien wird in dieser Arbeit mit MIC-Werten unter 1 mcg/ml bestätigt, wobei Cefazolin gegen *Staphylococcus aureus* aber nur halb so wirksam war wie Cephalotin. Enterokokken sind resistent gegen Cefazolin (34, 94). Shah und Mitarbeiter (94) beobachteten eine Kinetik der Bactericidie, die bei gramnegativen Keimen schneller verlief als die des Cephalotins. Gleichzeitige Verabreichung eines Aminoglykosids verstärkte den bactericiden Effekt.

Vergleicht man anhand der Arbeit von Bergeron (8) noch einmal die mittleren MIC-Werte von Cefazolin mit Cephalotin, Cephaloridin und Cephalixin, so liegen die Konzentrationen im grampositiven Bereich (ausschließlich Enterokokken) für Cefazolin,

Cephalotin und Cephaloridin gleichwertig unter 0,5 mcg/ml. Im gramnegativen Bereich weist Cefazolin besonders gegen *E. coli* und *Klebsiella* eine größere Aktivität auf. Cephalixin wirkt sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien bedeutend schwächer. Shah, Helm und Stille (93) weisen auf die größere therapeutische Wirkung des Cefazolins gegenüber Cephalotin bei gleicher Dosierung hin.

Da Cefazolin gegen gramnegative Bakterien eine größere Wirksamkeit entfaltet als die herkömmlichen Cephalosporine (10, 43, 87, 94), war dieses Antibiotikum bei seiner Einführung eine deutliche Verbesserung für die Chemotherapie.

Cephradin ist gut wirksam gegen nicht Penicillinase produzierende *Staphylococcus aureus*-Stämme, *Staphylococcus epidermidis*, Streptokokken der Gruppe A, Pneumokokken, Corynebakterien und *Clostridium tetanomorphum* (25). Gegen *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter* liegen die MIC-Werte nach den Untersuchungen von Gadebusch und Mitarbeitern (25) um 9 mcg/ml, gegen *Neisseria* zwischen 0,4 und 0,8 mcg/ml und gegen *Haemophilus influenzae* bei 5 mcg/ml. Klastersky (41) beobachtete *in vitro* eine gute antibakterielle Aktivität gegen Pneumokokken, Staphylokokken und *Streptococcus pyogenes*. Pneumokokken und *Streptococcus pyogenes* wurden durch Cephradin-Konzentrationen von 3 mcg/ml oder weniger gehemmt. Einer der getesteten Enterokokken-Stämme konnte mit 0,3 mcg/ml gehemmt werden; für die übrigen Stämme waren Konzentrationen von 25 - 50 mcg/ml erforderlich, so daß die Enterokokken auch als cephradinresistent betrachtet werden müssen. Beim Vergleich der MIC-Werte von Cefazolin mit Cephradin (112) stellt Cefazolin aus mikrobiologischer Sicht das günstigere Antibiotikum dar.

5.2 Pharmakokinetik

Die Applikation von Cephalotin, Cefazolin und Cephradine erfolgte auf parenteralem Wege. Allgemein werden die Cephalosporine im Magen-Darm-Trakt schlecht resorbiert (117). Cephradine kann auch oral verabreicht werden, wobei es zu einer weitgehend vollständigen Resorption kommt (98).

Unmittelbar nach den Blutentnahmen und Urinsammelperioden wurde mit der Aufarbeitung der Serum- und Urinproben begonnen, da sich bei einer Temperatur von -15°C Aktivitätsverluste im Serum ab 5. Tag, im Urin ab 12. Tag, bei einer Temperatur von $+4^{\circ}\text{C}$ Aktivitätsverluste von 10 % innerhalb von zwei Tagen einstellen können (64).

Die Beschreibung des Konzentrationsverhaltens der Antibiotika erfolgte anhand eines offenen Zwei-Kompartiment-Modells (17).

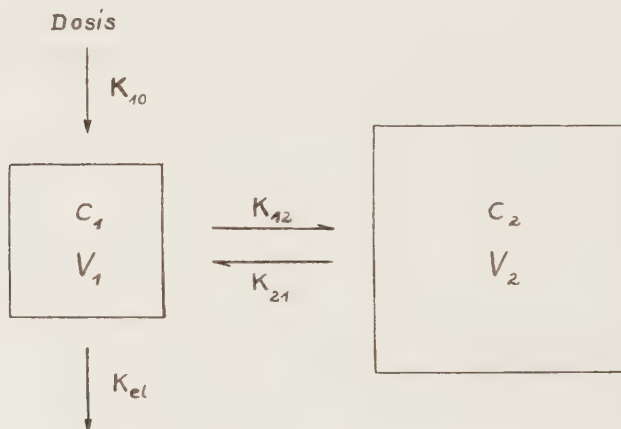


Abb. X: Modell eines offenen Zwei-Kompartiment-Systems

Das Antibiotikum wird dem intravasalen Kompartiment (V_1) zugeführt. Unmittelbar danach stellt sich ein Diffusionsgleichgewicht zwischen intravasalem (V_1) und extravasalem (V_2) Kompartiment ein, und es erfolgt die Ausscheidung aus dem intravasalen Raum.

Der fiktive Anfangswert Y_0 (Tabelle 8) stellt die Serumkonzentrationen von Cephalotin, Cefazolin und Cephradin zum Zeitpunkt $t = 0$ dar. Nach Dengler (17) fällt die Serumspiegelkurve zuerst steil ab, bis sich ein Diffusionsgleichgewicht zwischen intravasalem (V_1) und extravasalem (V_2) Kompartiment eingestellt hat. Danach verlaufen die Kurven parallel entsprechend gleichen Konzentrationen im zentralen und peripheren Kompartiment (Abb. XI). Dengler spricht von einem Pseudo-Verteilungsgleichgewicht.

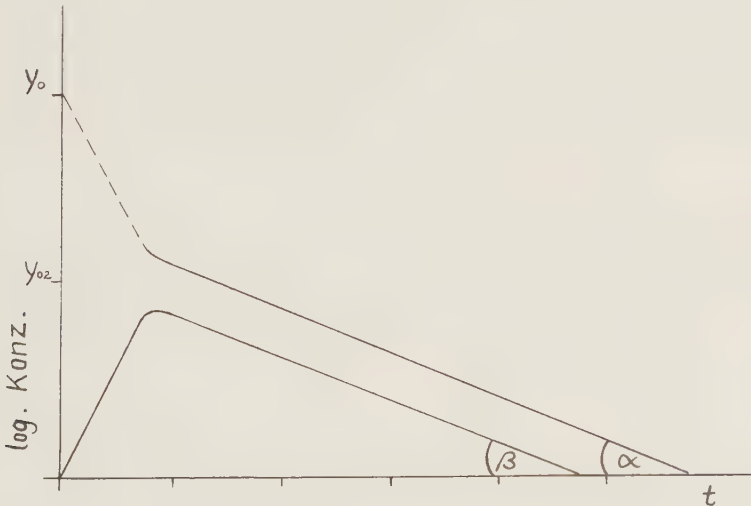


Abb. XI: Darstellung des Konzentrationsausgleiches zwischen den Kompartimenten als Funktion der Zeit (17)

- $Y_0 = Y_{01}$ Konzentration im zentralen und peripheren Kompartiment (V_1 und V_2)
 Y_{02} Konzentration im peripheren Kompartiment (V_2)
 α Konzentrationsgefälle für Komp. V_1
 β Konzentrationsgefälle für Komp. V_2

Bei Verlängerung der Serumspiegelkurve bis zur Ordinate ergibt sich nach Dost (22) der fiktive Anfangswert zur Zeit $t = 0$, der einen Serumspiegel bei Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebe unmittelbar nach Injektion charakterisieren würde. Die Elimination erfolgt im Sinne einer einfachen Exponentialfunktion aus dem zentralen Kompartiment.

Der fiktive Anfangswert von Cephalotin ist mit 59,8 mcg/ml der niedrigste der drei Cephalosporine. Bereits sechs Stunden nach Applikation unterschreitet die Cephalotin-Konzentration die unterste Nachweisgrenze von 0,09 mcg/ml. Naumann (64) konnte nach sechs und acht Stunden ebenfalls keine meßbaren Konzentrationen mehr nachweisen. Naumann beschreibt einen raschen, geradlinigen Konzentrationsabfall des Cephalotins.

Die kleine Fläche unter der Kurve (Cott) von 25,5 U . mcg/ml charakterisiert nach Dost (22) einen niedrigen Dosis-Zeit-Umsatz. Die kurze Halbwertszeit von 47 Minuten läßt sich mit dem von Vömel (108) publizierten Wert von 40 Minuten in Übereinstimmung bringen. Kirby und Regamey (40) geben eine Halbwertszeit von 30 Minuten an.

Die Eiweißbindung des Cephalotins von 56 % wurde im Agardiffusionstest gemessen. Naumann (64) bestimmte die Eiweißbindung nach gleichem Verfahren und gibt sie mit 61,8 % an. Rolinson und Sutherland (86) fanden mit der Ultrafiltrationsmethode in 50 % Humanserum 77 % des Cephalotins an Proteine gebunden. Sidell und Mitarbeiter (95) registrierten nach Ultrafiltration eine Bindung von 56 %, mit dem Reihenverdünnungs-

test eine 66 %ige Bindung in 50 % Humanserum.

Der Agardiffusionstest, bei dem eine Abdiffusion der gebundenen Substanz zur Neueinstellung des Gleichgewichtes stattfindet, ist keine optimale Methodik zur Bestimmung der Serumeiweißbindung. Ullmann (107) schlägt vor, den Grad der Eiweißbindung mit mehreren Methoden zu bestimmen, dabei unterschiedliche Antibiotikumkonzentrationen und Humanserum als Proteinträger zu verwenden.

Cephalotin, Cefazolin und Cephradin werden nach glomerulärer Filtration und tubulärer Sekretion zu 60 bis 90 % renal ausgeschieden (98, 117). Die höchsten Urinkonzentrationen sind in den ersten sechs Stunden nach der Injektion zu erwarten.

Die Gesamtausscheidung des Cephalotins nach 24 Stunden liegt bei 62,6 % und ist mit dem von Simon und Mitarbeitern (97) mitgeteilten Ergebnis von 64 % vergleichbar. Die Autoren beschreiben eine 20 bis 30 %ige Metabolisierung des Cephalotins; dieser Anteil ist im Urin in Form von Desacetylverbindungen nachweisbar.

Sechs Stunden nach Applikation des Cephalotins beträgt die Urin-Recovery bereits 62,5 % der Dosis. Naumann (64) konnte Quoten von 70 % bis 74 % nach der ersten Sammelperiode messen.

Cefazolin weist mit 160,7 mcg/ml den höchsten fiktiven Anfangswert auf. Der Wert eine Stunde nach Injektion liegt bei 69,8 mcg/ml, zwei Stunden nach Injektion bei 39,5 mcg/ml. Die Serumspiegelkurve von Vömel (108) zeigt eine Stunde nach intravenöser Gabe von 1 g Cefazolin eine Serumkonzentration von annähernd 70 mcg/ml. Simon und Mitarbeiter (97) beschreiben mittlere Serumspiegel von 52,1 mcg/ml eine Stunde und 33 mcg/ml zwei Stunden nach intravenöser Injektion. Diese Ergebnisse liegen größenordnungsmäßig in dem in der vorliegenden Arbeit nachge-

wiesenen Konzentrationsbereich. Kirby und Regamey (40) bestimmten nach intravenöser Infusion von 0,5 g Cefazolin eine Anfangskonzentration von 118 mcg/ml, nach einer Stunde eine Konzentration von ungefähr 50 mcg/ml im Serum.

Cefazolin wird infolge seiner langen Halbwertszeit von 118 Minuten nur langsam ausgeschieden. Craig und Mitarbeiter (15) bestimmten im Serum gesunder Probanden eine Halbwertszeit von 114 Minuten. Der von Kirby und Regamey (40) angegebene Wert liegt mit 108 Minuten etwas niedriger. Beide Autoren teilen auch für Cephalotin einen niedrigeren Wert mit. Vömel und Hoffmann (108) registrierten für Cefazolin eine Halbwertszeit von 120 Minuten, die mit dem in dieser Arbeit errechneten Wert von 118 Minuten in Übereinstimmung steht.

Die vorliegenden Ergebnisse korrelieren zu den Mitteilungen von Kirby und Regamey (40), Höffler und Mitarbeitern (33) und Simon und Mitarbeitern (97).

Die Eiweißbindung von Cefazolin liegt mit 62,5 % niedriger als der von Kaye (38) bestimmte Wert von 85 %. Rein (80) gibt eine Bindung von 74 % an, Kirby (40) konnte sogar 86 % an Serumproteine gebundenes Cefazolin messen. Die Eiweißbindung des Cefazolins ist im Vergleich zu Cephalotin und Cephadrin am höchsten (Tabelle 8), das Verteilungsvolumen (rel. V_D) mit 13,1 l/100 kg am niedrigsten. Kirby und Regamey (40) und Simon und Mitarbeiter (97) gelangten zu ähnlichen Ergebnissen.

Nach Wirth (117) besteht eine Korrelation zwischen Eiweißbindung und renaler und totaler Clearance. Bei Cefazolin liegt die Clearance am niedrigsten, bei den anderen Cephalosporinen wird eine Zunahme der Clearance mit Abnahme der Eiweißbindung beobachtet, Cephalotin und Cephapirin, die zum Teil desacetyliert werden, ausgenommen. Wirth weist auf die Veränderung der Clearance-Werte nach Abzug der Eiweißbindung hin. Simon (97)

gibt für Cefazolin eine Totalclearance von 107 ml/min. und eine renale Clearance von 83,6 ml/min. an, die Werte für Cephradine betragen 576 ml/min. bzw. 378 ml/min. Die Totalclearance des Cephalotins wird bei Wirth (117) mit 472 ml/min. angegeben, die renale Clearance mit 274 ml/min.

Die Urin-Recovery beträgt nach sechs Stunden 81 %, nach 24 Stunden 87,6 % der Cefazolin-Dosis. Meyers und Mitarbeiter (56) berichten, daß die Cefazolin-Ausscheidung über die Nieren nach acht Stunden 92,6 % beträgt. Vömel (108) errechnete bei seinen Versuchen eine Gesamt-Recovery von 84 % bis 96 %. Simon (97) bestimmte nach neun Stunden 92 % des Cefazolins im Harn.

Cephradine zeigt einen fiktiven Anfangswert von 86,9 mcg/ml. Die pharmakokinetischen Parameter (Tabelle 8) nehmen eine Mittelstellung zwischen Cephalotin und Cefazolin ein. Eine Stunde nach Applikation beträgt die Serumkonzentration 16,6 mcg/ml. Simon und Mitarbeiter (97) erhielten bei gleicher Dosierung und Applikationsart nach einer Stunde einen Wert von 11,5 mcg/ml, bei oraler Gabe von 1 g Cephradine nach 90 Minuten die höchste Konzentration von 22,8 mcg/ml. Nach intravenöser Injektion betrug die Anfangskonzentration 56 mcg/ml. Cephradine weist insgesamt niedrigere Serumwerte als Cefazolin auf, zeichnet sich jedoch durch die niedrigste Eiweißbindung von 12,5 % aus. Gadebusch und Mitarbeiter (25) geben an, daß der gebundene Anteil des Cephradins nach Ultrafiltration zwischen 0 und 20 % schwankt. Poutsiake und Mitarbeiter (75) verneinen eine Metabolisierung von Cephradine und beschreiben eine unveränderte Ausscheidung des Antibiotikums über die Nieren. Die in der vorliegenden Studie ermittelte Urin-Recovery beträgt 24 Stunden nach Applikation 89 % der Dosis. Simon (97) erhielt nach neun Stunden eine Recovery von 70 %.

Weliky und Zaki (116) weisen darauf hin, daß Cephradine nach vollständiger Resorption unverändert den Körper verläßt, unabhängig von Applikationsform und -art, Dosis und Frequenz der Gaben.

Faßt man zusammen, so zeichnet sich Cefazolin gegenüber Cephalotin und Cephadrin durch die längste Halbwertszeit und hohe Serumkonzentrationen über lange Zeit aus. Das Antibiotikum ist acht Stunden nach der Injektion noch exakt im Serum nachweisbar. Unter Berücksichtigung der Nierenfunktion können nach Verabreichung von drei bis vier Einzeldosen zu je 1 g wirksame Serumspiegel über 24 Stunden hinweg erzielt werden.

Im Gegensatz dazu stehen die hohe Eiweißbindung und das niedrige Verteilungsvolumen des Cefazolins. Bemüht man sich um eine vergleichende Wertung, so muß auf die Bedeutung der Eiweißbindung für Antibiotika eingegangen werden.

Rolinson (85) beschreibt die Eiweißbindung als einen Prozeß, der einen teilweisen oder völligen Verlust der antibakteriellen Aktivität des Antibiotikums herbeiführt, aber reversibel ist. Der Autor stellte bei Versuchen mit Penicillinen eine Proportionalität zwischen Aktivitätsminderung und Eiweißbindung fest. Rolinson und Sutherland (86) und Scholtan und Schmid (91) teilen mit, daß sich bei Konzentrationen von weniger als 100 mcg/ml im Serum mit normalem Albumingehalt ein Überschuß an Proteinmolekülen gegenüber dem Arzneimittel ergibt. Bei höheren Konzentrationen nimmt die Bindung ab, da ein Sättigungsgrad erreicht wird. Geringere Albuminkonzentrationen im Serum induzieren nach Craig und Welling (14) eine niedrigere Eiweißbindung, auftretend zum Beispiel bei extrem niedrigen Albuminkonzentrationen ($< 2,0$ g/100 ml). Trotzdem die Serumeiweißbindung reversibel ist, hält sich nach Wirth (117) dieser Komplex über Konzentrationsbereiche von 10 - 40 mcg/ml recht konstant.

Scholtan und Schmid (91) stellten fest, daß im Plattentest der im Gleichgewichtszustand freie Anteil des Penicillins 10 % höher ausfällt als mit dem Dialyseverfahren. Bei Diffusion des freien Penicillins in den Agar zerfällt infolge Gleichgewichtsstörung ein Teil des Eiweiß-Antibiotikum-Komplexes, um einen neuen Gleichgewichtszustand zu erreichen. Dadurch

nimmt die Konzentration an freiem, aktivem Penicillin zu, der Hemmhof vergrößert sich.

Waterman und Mitarbeiter (114) bestimmten das Ausmaß der Eiweißbindung von Cephalosporinen im Hundeserum und stellten fest, daß Cefazolin nach zehn Minuten zu 7 % gebunden war und die maximale Bindung von 80 % nach 50 Minuten erreichte. Cephalotin und Cephaloridin waren nach 20 Minuten maximal gebunden. Nach einer Stunde wurde weder eine Abnahme noch eine Zunahme des Bindungsgrades beobachtet. Die Autoren weisen auf die Wahrscheinlichkeit der Beeinflussung pharmakokinetischer Parameter durch eine schnell oder langsam eintretende maximale Eiweißbindung hin.

Krüger-Thiemer (49) wies nach, daß bei Bindung eines körperfremden Stoffes an die Plasmaeiweißmoleküle das fiktive Verteilungsvolumen an die Stelle des primären Verteilungsvolumens tritt, da eiweißgebundene Stoffe kein reales Volumen einnehmen. Der Autor unterstreicht, daß sich Arzneimittel mit niedrigem Molekulargewicht auf drei Räume verteilen - Plasmawasser, interstitielles und intracelluläres Wasser.

Nach Dettli (19) ist der gebundene Teil eines Antibiotikums bei relativer Betrachtung nicht permeabel; es besteht keine Passage durch die als Dialysiermembran wirkende Kapillarwand in den interstitiellen Raum. Dettli betont nachdrücklich, daß das eiweißgebundene Antibiotikum inaktiv ist.

Kirby und Regamey (40), Barza und Mitarbeiter (6, 7) und andere Autoren (18, 51, 52, 91) stellen ebenfalls fest, daß das gebundene Antibiotikum seine antibakterielle Wirkung einbüßt. Barza und Mitarbeiter (6, 7) beurteilen eine hohe Eiweißbindung als limitierenden Faktor für das Verteilungsvolumen. Kirby und Mitarbeiter (40) bezeichnen die Eiweißbindung als einen bedeutenden Faktor, der Einfluß auf die Einstellung eines Verteilungsgleichgewichtes und -volumens zwischen und innerhalb der

Kompartimente des Körpers ausübt. Nach den Aussagen von Dettli (19) diffundiert bei starker Affinität eines Pharmakons zu den Serumalbuminen nur ein geringer Prozentsatz freier Moleküle nach den Regeln des Massenwirkungsgesetzes bis zur Gleichgewichtseinstellung in den extravasalen Raum. Nach Dost (22) entspricht ein Diffusionsgleichgewicht keinem Konzentrationsausgleich in den Räumen des Organismus, da die Konzentration im Interstitium höher oder niedriger sein kann als der entsprechende Serumspiegel. Hat sich ein Diffusionsgleichgewicht eingestellt, beginnt die Serumspiegelkurve exponential abzufallen; das Arzneimittel wird eliminiert.

Es ergibt sich die Schlußfolgerung, daß bei hoher Eiweißbindung ein großer Teil des Antibiotikums im intravasalen Kompartiment verbleibt, hohe Serumspiegel induziert und damit der Proteinbindung eine Art Pool- oder Speicherfunktion zukommt. Diese Eigenschaft ist besonders bei Cefazolin wirksam. Cefazolin weist auf Grund der hohen Eiweißbindung hohe intravasale Gesamtkonzentrationen auf, die über lange Zeit wirksam sind und das niedrige Verteilungsvolumen bedingt erklären.

Nach Craig und Welling (14) sind Arzneimittel mit hoher Serumproteinbindung zu einem bedeutenden Anteil auch an interstitielle Albumine gebunden. Die Autoren messen dem Ausmaß der extravaskulären Bindung eine Bedeutung für die Medikamentenverteilung und Gewebeskonzentration bei. Das freie, nicht an Serumproteine gebundene Arzneimittel, das die interstitiellen Räume erreicht, kann dort eine Bindung mit Eiweißen eingehen oder nach Passieren der Zellmembranen mit intracellulären Bindungskräften in Berührung kommen (13).

Nach Jusko (35) sind fast 59 % des völlig austauschbaren Albumin-Pools dem extravaskulären Kompartiment zurechenbar, obwohl die Albuminkonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit niedriger ist als im Serum.

Riegelmann und Mitarbeiter (83) beschreiben einen fortlaufenden Verlust durch Metabolisation und Exkretion gleichzeitig mit der Verteilung des Arzneimittels in der Peripherie (extravasaler Raum). Sie leiten daraus die Schwierigkeit ab, in einem offenen Zwei-Kompartiment-System das Verteilungsvolumen V_{DSS} bestimmen zu können. Das errechnete Volumen bezieht sich nur auf die jeweilige Konzentration im Plasma bei Gleichgewicht mit der Peripherie.

Ergebnisse nach Infusionen über längere Zeit entsprechen den wahren Gegebenheiten im Organismus eher, da man mit dieser Applikationsform ein anhaltendes Fließgleichgewicht (steady state) erreichen kann.

Dost (22) geht bei der Berechnung von V_{DSS} von der Annahme aus, daß in allen Verteilungsräumen gleiche Konzentrationen nachweisbar sind. Die Verteilung in der Peripherie erfolgt schnell; intra- und extravasales Kompartiment treten summarisch wie ein einziges Volumen in Erscheinung.

Scholtan und Schmid (91), Dettli (18, 19) und Rolinson (85) verstehen das Verteilungsgleichgewicht als Konzentrationsausgleich zwischen freiem Antibiotikum im Gewebs- und Zellwasser aller Teilräume des Körpers und freiem Antibiotikum im Plasmawasser.

Scholtan und Schmid (91) erwähnen anhand ihrer Untersuchungen mit Penicillinen die Möglichkeit einer Vehikelfunktion, wobei der Eiweiß-Antibiotikum-Komplex in das Gewebe übertreten kann, dort unter Wahrung des Gleichgewichtes dem Zerfall unterliegt oder nicht. Nach Scholtan (90, 91) nimmt die Eiweißbindung mit steigender Temperatur, Hämolyse, Alterung und Denaturierung der Serumproben ab.

Dost (22) bemerkt zur Eiweißbindung, daß sich mit wachsendem Stoffangebot der adsorbierte Anteil gegenüber dem freien Anteil verringert. Die Höchstmenge an Substanz, mit der sich die Eiweißkörper beladen können, stellt eine charakteristische Konstante für das betreffende System dar. Eine unbegrenzte Arzneimittelzufuhr ist jedoch in vivo nicht möglich, da toxische Konzentrationen vermieden werden müssen.

Kunin (52) spricht von einer begrenzten Verteilung eines sich durch eine hohe Eiweißbindung auszeichnenden Arzneimittels. Der gebundene Anteil verbleibt im intravasalen Raum und ruft hohe Serumspiegel hervor, während sich ein weniger stark gebundenes Pharmakon schneller im extravasalen Raum ausbreiten kann. Als Meßergebnis erhält man jeweils den gesamten Arzneimittelgehalt im Serum in Abhängigkeit von der Zeit. Kunin betrachtet die Eiweißbindung auch als Schutzmechanismus, der toxische Metaboliten aufgreift, und als Speicherdepot. Der Autor (51) läßt trotzdem die ungünstige Wirkung einer hohen Eiweißbindung auf die antibakterielle Aktivität nicht außer acht und zieht die Gabe von Bindungshemmstoffen in Erwägung. Diese Substanzen zeichnen sich durch eine größere Affinität zu den Serumalbuminen aus und setzen nach dem Prinzip der kompetitiven Hemmung Arzneimittel-moleküle wieder frei. Neben der Eiweißbindung und dem damit verbundenen negativen Effekt werden Mechanismen wirksam, die durch die unspezifische Wirkung von Serum entstehen. Adam (1) beschreibt den bactericiden Effekt von frischem Humanserum, der den Einfluß der Eiweißbindung zurückdrängt bzw. aufhebt (bactericide Wachstumshemmung von *E. coli* und *Klebsiella*-Stämmen). Der Autor (2) deutet diese Wirkung als unspezifischen "host factor mechanism", der durch eine komplementbedingte verbesserte Penetration des Antibiotikums durch die Bakterienwand entstehen soll.

Kirby und Regamey (40) erhielten nach Untersuchungen mit Cefazolin und Cephalotin korrelierende Ergebnisse zu den in dieser Arbeit vorliegenden Resultaten. Beide Autoren erklären das hohe Verteilungsvolumen des Cephalotins trotz relativ hoher Eiweißbindung als Folge der Desacetylierung, wodurch der Quotient (Verteilungsvolumen) aus Dosis und Serumkonzentration zum Zeitpunkt des Verteilungsgleichgewichtes relativ groß wird. Die hohe Eiweißbindung des Cefazolins gilt als unerwünschter Nachteil dieses Antibiotikums, der jedoch durch die hohen Serumkonzentrationen ausgeglichen wird.

Die folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der Gesamtkonzentrationen von Cephalotin, Cefazolin und Cephradine im Serum zum freien, nicht eiweißgebundenen Anteil der Antibiotika nach einer, vier und acht Stunden post injectionem.

	Eiweiß- bindung	Gesamtkonzentration im Serum (mcg/ml)			Freier Anteil im Serum (mcg/ml)		
	%	1 h	4 h	8 h	1 h	4 h	8 h
Cefazolin	62,5	69,8	16,2	4,4	26,2	6,1	1,7
Cephalotin	56	5,5	0,2	<0,09	2,4	0,09	<0,04
Cephradine	12,5	16,6	1,3	0,1	14,5	1,14	0,08

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Gesamtkonzentrationen von Cefazolin, Cephalotin und Cephradine zum nicht eiweißgebundenen Anteil

Während der freie Anteil von Cefazolin und Cephalotin geringer ist als die Gesamtkonzentration, wird der freie Anteil des Cephradins durch die Eiweißbindung nur unwesentlich verkleinert. Trotzdem weist Cefazolin noch deutlich höhere Serumwerte als Cephradine auf.

Craig und Welling (14) widerlegen die Überlegung, den freien Anteil eines Antibiotikums prozentual anhand der Eiweißbindung zu errechnen. Die Autoren verdeutlichen mit einer graphischen Darstellung die Wirkung der Serumeiweiß- und Gewebsbindung auf den freien Anteil des Medikamentes im Organismus. Der Effekt der Serumproteinbindung wird gepuffert durch das extravaskuläre Volumen. Eine Serumproteinbindung von 50 % würde den freien Anteil des Medikamentes im Organismus nur um 7 - 20 % reduzieren. Erst bei einer Bindung von 80 % träte eine Halbierung des freien Anteiles ein. Es wird unterstrichen, daß der Eiweißbindung geringe Bedeutung zukommt, wenn sie weniger als 50 % beträgt. Eine zunehmende Gewebsbindung würde andererseits eher zu einer linearen Reduktion des Prozentsatzes des freien Medikamentes führen. Craig und Welling (14) erläutern weiterhin, daß die Gewebsbindung in größerem Ausmaß den Anteil freien Medikamentes verringern könnte als die Serumproteinbindung gleichen Prozentsatzes. Der Einfluß der Serumprotein- und Gewebsbindung auf die Verteilung eines Arzneimittels ist sowohl vom Prozentsatz des gebundenen Medikamentes als auch vom aktuellen Verteilungsumfang des freien Medikamentes abhängig. Bei dem Versuch, eine weitere Abbildung der Arbeit von Craig und Welling (14) zu deuten, kommt man zu der Schlußfolgerung, daß eine hohe Eiweißbindung eine Abnahme, eine hohe Gewebsbindung eine Zunahme des Verteilungsvolumens bewirken würde. Das Verteilungsvolumen des freien Arzneimittels ($V_{app} [F]$) spiegelt die tatsächliche Verteilung im Körper am besten wider, da die freie Arzneimittelkonzentration die wirkliche Gleichgewichtskonzentration darstellt. Wenn die Albumine die größere Bindungskomponente im Gewebe wären, dann bestände eine Verknüpfung von Gewebs- und Serumproteinbindung und somit ein Zusammenhang zwischen wirklichem Verteilungsvolumen und Serumproteinbindung. Aus einer graphischen Darstellung ist ersichtlich, daß Cefazolin mit der höchsten Eiweißbindung der vier untersuchten Cephalosporine das größte Verteilungsvolumen, das sich aus freiem Anteil des Antibiotikums errechnet, einnimmt (14). Craig und Welling (14) betonen, es sei un-

möglich, den Bindungsgrad quantitativ als Gesamtprozentsatz auszudrücken, da die Gewebsräume für Untersuchungen schwer zugänglich sind. Die Penetration eines Antibiotikums in die interstitielle oder eine entzündliche Flüssigkeit und dessen Verteilung sind abhängig vom Zerfall des freien Arzneimittels. Die Lipidlöslichkeit wird insgesamt als wichtiger Faktor bei der Verteilung angesehen.

Nach Craig (12) binden sich verschiedene Bakteriostatika an lösliches intracelluläres Eiweiß wie Ligandin, Haemoglobin und Carboanhydrase. Craig weist darauf hin, daß diese Proteine, besonders Ligandin, bei der zellulären Aufnahme und Verteilung von Medikamenten in Leber, Niere und Dünndarm eine wichtige Rolle spielen könnten.

Auf die Bedeutung der Gewebsbindung für den Zelltransport, die Ausscheidung aus dem Körper und die Erklärung spezifischer toxischer Eigenschaften wird an anderer Stelle hingewiesen (13).

Untersuchungen von Lode (54) mit Bestimmungen der Cefazolin- und Cephradine-Konzentrationen in Serum und Pleuraexsudat ergaben, daß sich drei Stunden nach Verabreichung der Antibiotika ein relativ konstanter Spiegel von 10 mcg/ml Cefazolin und 6 mcg/ml Cephradine in der Pleuraflüssigkeit eingestellt hatte, der im Verlaufe weiterer sechs Stunden nur wenig sank. Im Vergleich dazu nahmen die Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit gleichmäßig ab.

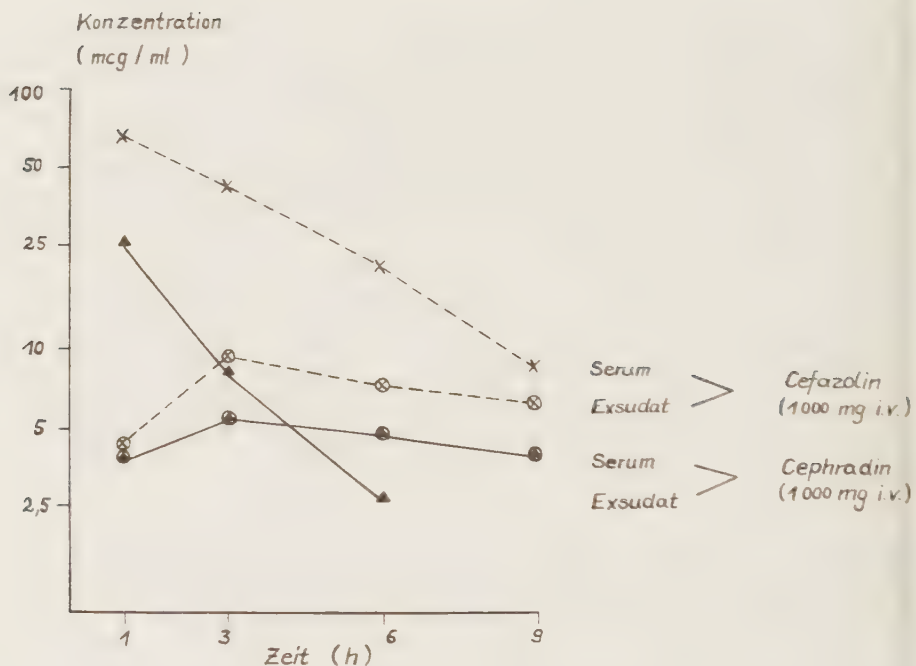


Abb. XII: Mittlere Serum- und Pleuraexsudat-Konzentrationen bei zwei Testpersonen nach jeweils 1000 mg Cefazolin bzw. Cephadrin i.v. (54)

Sinagowitz und Mitarbeiter (99) bestimmten Cefazolin-Konzentrationen im Serum und im Skelettmuskel bei Patienten, die sich urologischen Operationen unterzogen hatten. 30 Minuten nach einer Kurzinfusion von 2 g Cefazolin wurde eine Serumkonzentration von 171 mcg/ml gemessen, nach sechs Stunden 22,5 mcg/ml. Die Spitzenkonzentration im Muskelgewebe betrug nach zwei Stunden 20 mcg/ml. Diese Konzentration reicht nach Meinung der Autoren aus, um fast alle Stämme von *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* und den größten Teil von *Proteus mirabilis* zu hemmen. Die Autoren bemerken, daß die beste Methode zur Be-

stimmung der Gewebskonzentration von Chemotherapeutika noch streitig ist.

Simon und Mitarbeiter (97) führten intravenöse Dauerinfusionen mit Cefazolin und Cephradine (4 g in 24 Stunden) durch und wiesen im Gleichgewicht Serumkonzentrationen von 25,1 bzw. 4,8 mcg/ml nach. Zur Bestimmung der Gewebskonzentrationen wurden Hautblasen künstlich erzeugt, deren Punktat in der vierten Stunde nach Injektionsbeginn durchschnittlich 9,0 mcg/ml Cefazolin und 3,5 mcg/ml Cephradine aufwies. Obwohl Cephradine besser in die Blasenflüssigkeit übertrat, erreichte Cefazolin wegen der höheren Serumspiegel mehr als doppelt so hohe Konzentrationen im Punktat.

Der Einfluß der Eiweißbindung auf das Eindringen von Antibiotika in das Auge und die cerebrospinale Flüssigkeit ist noch unklar (14). Cephalosporine sind nur in geringen Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis nachweisbar (112).

Den Arbeiten von Knothe (44) und Ram (78) können für Cefazolin hohe Gewebsspiegel und die höchsten Gallenkonzentrationen der verglichenen Cephalosporine entnommen werden. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der sich aus der hohen Serumkonzentration ergebenden beachtlichen Plasmawasserkonzentration, die nach Dettli (18) zu der interstitiellen Antibiotikumkonzentration korreliert. Rein und Mitarbeiter (80) dokumentieren, daß Cefazolin über die Niere und durch Gallensekretion ausgeschieden wird. Wacha und Mitarbeiter (109) betonen die gute Gallengängigkeit des Cefazolins, dessen Konzentrationen in der Choledochusgalle 1 bis 3 Stunden nach Applikation von 1000 mg zwischen 36,8 und 254,0 mcg/ml lagen. Eine Dosis von 3 x 1 g Cefazolin täglich wird empfohlen, die ausreicht, um hochempfindliche grampositive Erreger und empfindliche Stämme von *E. coli*, *Klebsiella* und *Proteus mirabilis* zu erfassen.

Kirby und Regamey (40) belegen, daß sich mit Zunahme der Eiweißbindung bei Cephalosporinen deren renale Clearance vermindert. Barza und Mitarbeiter (5) messen der Fettlöslichkeit, die die tubuläre Reabsorption beeinflußt, eine größere Rolle bei der renalen Ausscheidung bei. Standiford (101) hat die Unabhängigkeit der tubulären Sekretion von der Eiweißbindung im Gegensatz zur glomerulären Filtration bei Untersuchung der Ausscheidung von Penicillinen nachgewiesen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß nur die freie Konzentration eines Antibiotikums eine antibakterielle Wirkung entfalten kann. Nach Craig und Welling (14) ist die hemmende Wirkung der Serumeiweißbindung auf die antibakterielle Aktivität eines Antibiotikums in vivo noch nicht klar bewiesen worden. Bei vergleichenden Untersuchungen müssen außer der Eiweißbindung auch andere pharmakokinetische und physiochemische Eigenschaften berücksichtigt werden, die die Wirksamkeit eines Arzneimittels in vivo beeinflussen könnten.

Therapeutisch wirksam ist ein Antibiotikum dann, wenn trotz der Eiweißbindung ein freier Wirkstoffspiegel erreicht wird, der die MIC empfindlicher Mikroorganismen übertrifft (14).

Der freie Anteil Cefazolin im Serum beträgt eine Stunde nach intravenöser Applikation trotz hoher Eiweißbindung fast das Doppelte des freien Anteils von Cephradin mit der niedrigsten Eiweißbindung, erreicht nach vier Stunden den sechsfachen Wert und liegt nach acht Stunden zwanzigmal höher mit einer Konzentration, die die MIC empfindlicher Mikroorganismen deutlich übersteigt. Die freien Serumkonzentrationen des Cephalotins liegen noch niedriger als bei Cephradin (Tab. 11). Unter Berücksichtigung der Aussagen von Craig und Welling (14), daß eine Serumproteinbindung von 50 % den freien Anteil eines Arzneimittels im Verteilungsraum des Körpers nur zu 7 - 20 % reduziert, könnte man höhere freie Konzentrationen des Cefazolins im extravasalen Anteil des Extrazellulärtraumes erwarten.

Eine abschließende Beurteilung des Verteilungsvolumens ist nicht möglich, da entscheidende Faktoren wie Gewebsbindung und Zusammenhang zwischen Eiweißbindung und Fettlöslichkeit in dieser Arbeit nicht untersucht wurden.

Nach den Aussagen von Wirth (117) und Scholtan und Schmid (91) kann die Konzentration des Antibiotikums im Gewebe nicht höher sein als die Konzentration der freien Substanz im Serum und das Verteilungsvolumen keinem bestimmten Raum zugeordnet werden, da es eine fiktive Größe darstellt. Geht man von dieser Überlegung aus, so weist Cefazolin die günstigste Pharmakokinetik der verglichenen Cephalosporine auf. Cefazolin zeichnet sich durch wirksame mikrobiologische Eigenschaften aus und nimmt einen berechtigten Platz in der modernen Chemotherapie ein.

Bei normaler Nierenfunktion können von Cefazolin (i.v., i.m.) und Cephradin (i.v., per os) drei- bis viermal täglich 1 g verabreicht und damit wirksame Serumspiegel bei empfindlichen Erregern erreicht werden. Dosierungsempfehlungen für Cephalotin (i.v., i.m.) liegen bei maximal 12 g täglich (112).

5.3 Klinische Erfahrungen mit Cefazolin

5.3.1 Cefazolin-Therapie unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen

Die Indikationen für den Einsatz der Cephalosporine wurden in der Einleitung erwähnt. Cefazolin gilt als ein bactericid wirkendes Breitbandantibiotikum, dessen Spektrum grampositive und gramnegative Erreger umfaßt und damit dem Spektrum von Ampicillin plus Oxacillin vergleichbar ist (98). Der Heilverlauf und der Therapieerfolg bei Einsatz eines Antibiotikums werden durch körpereigene Abwehrkräfte des Patienten und eine intensive Allgemeinbehandlung entscheidend unterstützt.

36 Patienten wurden mit einer durchschnittlichen Gabe von 3 x 1,0 g Cefazolin intravenös zehn Tage lang behandelt. Auf der Basis der mikrobiologisch und klinisch fundierten Empfehlungen zahlreicher Autoren (3, 8, 10, 11, 34, 43, 62, 66, 69, 87, 93) bestand nach Diagnosestellung (klinisch und mikrobiologisch) eine sinnvolle Indikation für Cefazolin.

32 bakterielle Erreger (einschließlich 23 *E. coli*) der zu behandelnden Erkrankungen gehörten zu den gramnegativen Stäbchen, während sechs Keime, darunter vier Enterokokken, in den grampositiven Bereich fielen. Bei 25 Patienten (69,4 %) wurden gute bakteriologische und klinische Erfolge erzielt (Tab. 9). Elf Patienten mit Harnwegsinfektionen bzw. chronischer Pyelonephritis, bei denen im Blasenpunktat überwiegend gramnegative Erreger (8 *E. coli*/Coli-Gruppe, 1 *Proteus mirabilis*, 1 *Proteus morganii*, 2 Enterokokken, 1 *Staphylococcus aureus*) nachgewiesen wurden, konnten mit Cefazolin nicht geheilt werden (Tab. 10a, b). Bei drei Patienten trat ein Keimwechsel unter der Therapie auf. Sieben Mißerfolge (bakteriologisch und klinisch) sind auf Grunderkrankungen (urologische Leiden) zurückzuführen, die die allgemeine Widerstandsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt und damit die antibakterielle Therapie erschwert hatten (Tab. 10a). Bei einem Patienten konnte erst unter Tetracyclin-Therapie eine Besserung beobachtet werden. Bei vier Patienten besserte sich unter Cefazolin lediglich das klinische Bild, die Erreger persistierten. Als Ursache dafür muß in zwei Fällen eine zu niedrige Dosierung und zu kurze Behandlungsdauer angenommen werden (Tab. 10b).

Nebenwirkungen, die während der Therapie mit Cefazolin auftraten, sind in Tab. 9 aufgeführt. Es handelte sich um vorübergehende Veränderungen der besprochenen Laborwerte, die bei Abschlußkontrollen nach der Therapie im Normbereich lagen. Allergische Reaktionen oder Venenreizungen wurden nicht beobachtet. Zwei Patienten klagten über kurzzeitige Übelkeit und Erbrechen.

Greif und Forche (29) behandelten 36 Patienten mit pulmonalen Infektionen und 11 Patienten mit Urogenitalinfektionen mit Cefazolin und erreichten bei 27 bzw. 7 Patienten sehr gute Therapieerfolge. Bei deutlicher klinischer Besserung trat innerhalb von 3 - 4 Tagen Entfieberung ein, kulturell waren keine Keime mehr nachweisbar. Bei 5 bzw. 2 Patienten besserte sich das klinische Bild nach 4 - 6 Tagen, der Keimnachweis fiel jedoch positiv aus. Bei 6 Patienten bewirkte Cefazolin keine Beeinflussung der klinischen und bakteriologischen Befunde, während bei je einem Fall von Ulcus cruris und Thrombophlebitis sehr gute Behandlungsergebnisse erzielt werden konnten. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Autoren empfehlen auf Grund ihrer klinischen Erprobung bei Infektionen mit grampositiven Erregern 1,5 - 2 g, bei Infektionen mit gramnegativen Erregern 3 - 4 g Cefazolin als Tagesdosis. Intravenöse Infusionen wurden zweimal täglich mit je 2 g Cefazolin durchgeführt. Eine Kombinationstherapie von 2 x 2 g Cefazolin i.v. und 2 x 40 mg Gentamycin täglich führte bei 3 von 6 Patienten zu sehr guten bzw. guten Ergebnissen und wurde im allgemeinen ohne Nebenwirkungen gut toleriert.

Shah, Helm und Stille (93) behandelten 53 Patienten mit unterschiedlichen Infektlokalisationen (darunter 29 Atemwegsinfektionen, 5 Septikämien, 6 unklare bakterielle Infektionen) und erreichten in 40 Fällen gute Therapieerfolge mit klinischer Heilung und Keimelimination bei einer Dosierung von 1 - 4 g Cefazolin täglich. 24 von 29 Patienten mit Atemwegsinfektionen (Pneumonien, Bronchitiden, 2 Lungenabszesse, hervorgerufen durch Pneumokokken, Meningokokken, Bacteroides) und 5 Patienten mit Staphylokokken- bzw. Streptokokkensepsis konnten geheilt werden. Cefazolin (2 x 2 g) wurde bei 8 Patienten mit Gentamycin (2 x 40 mg) erfolgreich kombiniert ohne nephrotoxische Nebenwirkungen. Cefazolin rief bei 3 Patienten dieser Studie ein allergisches Exanthem, bei einer Patientin eine passagere Granulozytopenie hervor.

Cox (11) verabreichte 50 Patienten mit Harnwegsinfektionen (überwiegend *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*) 2 - 4 g Cefazolin täglich über durchschnittlich acht Tage hinweg und erreichte zu 94 % Keimelimination. Da bei 5 Patienten Superinfektionen auftraten, konnte nach der Therapie insgesamt nur in 84 % der Fälle ein Heilungseffekt verzeichnet werden. Die Heilungsrate nach Abschluß der Behandlung einschließlich bakteriologischer Kontrollen 2 bis 4 Wochen nach der Therapie wird mit 74 % angegeben. Einige Patienten klagten über geringe Schmerzen an der Injektionsstelle, in drei Fällen trat eine leichte, reversible Erhöhung der SGOT auf.

Quinn und Mitarbeiter (76) beobachteten bei Harnwegsinfektionen mit *E. coli* und *Klebsiella* bereits 48 Stunden nach Behandlungsbeginn eine Abakteriurie. Die Autoren verneinten eine hepatische, renale oder haematologische Toxizität des Cefazolins.

Turck und Mitarbeiter (106) verabreichten 82 Patienten mit bakterieller Pneumonie (68 *Diplococcus pneumoniae* u.a.) 1,5 - 4 g Cefazolin i.m. oder i.v. täglich und erzielten bei 74 Patienten Heilungserfolge. Bei 4 Patienten wurden vorübergehend geringe Erhöhungen der alkalischen Phosphatase bzw. Transaminasen beobachtet. Ein Patient reagierte mit Hautausschlag.

Kaye und Mitarbeiter (39) konnten 34 von 35 Patienten mit Pneumonie (überwiegend *Staphylococcus pneumoniae*) heilen; von 11 Patienten mit Harnwegsinfektionen (gramnegative Keime) wurden nur 5 Patienten geheilt. Die Dosis betrug in der Regel 4 x 500 mg Cefazolin i.m. über 5 bis 25 Tage hinweg bei guter lokaler Verträglichkeit des Antibiotikums. Ernsthafte, durch Cefazolin bedingte Nebenwirkungen traten nicht auf.

Arnold und Mitarbeiter (3) behandelten 50 Patienten mit Harnwegsinfektionen, Infektionen des Respirationstraktes und Abszeßbildungen (3 Fälle) in Dosen von 4 x 500 mg Cefazolin i.m. In 70 % der Fälle wurde ein Therapieerfolg erreicht. Cefazolin

war bei allen grampositiven Erregern wirksam. Die Mißerfolge wurden auf cefazolinresistente Keime und Superinfektionen zurückgeführt. Ein Patient klagte über Brennen an der Injektionsstelle, bei einem anderen Patienten trat eine vorübergehende allergische Hautreaktion auf.

Steinberg (102) verabreichte 65 Patientinnen mit Harnwegsinfektionen 3 bis 4 x 250 mg Cefazolin i.m. täglich 4 bis 6 Tage lang und teilt für 64 Krankheitsfälle günstige Ergebnisse mit (Elimination der primär pathogenen Keime und klinische Besserung). Bei den Erregern handelte es sich überwiegend um *E. coli*, *Staphylococcus albus*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella*. Eine Patientin gab Pruritus der Vulva an; andere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Sievers und Wittlinger (96) behandelten 20 Patientinnen mit septischem Abort ohne Vorliegen eines Antibiotogrammes mit 2 x 2 g Cefazolin täglich und beobachteten in allen Fällen einen komplikationslosen Heilverlauf. Eine Veränderung der Harnstoff- und Harnsäurewerte trat unter der Behandlung nicht auf. Bei 2 Patientinnen wurden Anstiege der SGPT und SGOT beobachtet.

Gold und Mitarbeiter (27) veröffentlichten Therapieerfahrungen mit Cefazolin an 856 Patienten mit urogenitalen, Atemwegs-, Haut- und Gewebsinfektionen, Bakteriämie und bakteriellen Infektionen anderer Lokalisation. Die Erwachsenen am häufigsten verabreichte Dosis betrug 4 x 0,5 g bzw. 4 x 1 g i.m. oder i.v.; Kinder erhielten durchschnittlich 1 - 2 g Cefazolin täglich. Bei 394 Patienten mit urogenitalen Infektionen, hauptsächlich durch *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* hervorgerufen, wurden in 92,4 % der Fälle günstige klinische Verläufe beobachtet. 92,7 % der Atemwegsinfektionen konnten klinisch günstig beeinflusst werden, in 76,1 % der Fälle mit befriedigenden bakteriologischen Ergebnissen. Ähnliche Resultate wurden über die anderen Erkrankungsfälle mitgeteilt. 6 % der Patienten klag-

ten über Schmerzen an der Injektionsstelle. In wenigen Fällen traten Hautausschlag, Phlebitis, Nausea, Anorexie, Vomitus, Pruritus der Vulva und epigastrische Schmerzen auf. Weiterhin beobachtete man in geringer Zahl Eosinophilie, Anstieg der Transaminasen und alkalischen Phosphatase, positiven direkten und indirekten Coombs-Test, in zwei Fällen Veränderungen des roten Blutbildes, in einem Fall zahlenmäßige Veränderungen der Thrombozyten und Leukozyten.

Pickering und Mitarbeiter (74) behandelten 22 Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 15 Jahren mit überwiegend Streptokokken-Infektionen in parenteral verabreichten Cefazolin-Dosen von 25 - 50 mg/kg täglich. Bei 20 Kindern wurden gute Therapieerfolge beobachtet. In acht Fällen trat eine Eosinophilie auf, einmal stieg die alkalische Phosphatase an. Bei einigen Patienten trat nach intravenöser Injektion eine leichte Thrombophlebitis auf.

Helwig und Mitarbeiter (31) teilen ebenfalls positive Erfahrungen nach Cefazolin-Behandlung von 45 Kindern mit akuten Infektionen mit. In der Mehrzahl der beobachteten Fälle handelte es sich um Atemwegsinfektionen. Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich 4 bis 8 Tage. Die Autoren empfehlen eine Dosis von 2 x 25 mg/kg/die bei grampositiven, 3 x 25 bis 3 x 50 mg/kg/die bei gramnegativen Erregern. Eine orale Cephalalexin-Behandlung im Anschluß an die Initialbehandlung mit Cefazolin hatte sich bewährt. In zwei Fällen wurden Infiltrate an der Injektionsstelle, bei einem Kind ein flüchtiges Exanthem beobachtet. Die Kinder verspürten Schmerzen bei der intravenösen Injektion in kleine Venen.

Knothe und Sietzen (45) verglichen in einer Studie bei 1926 Patienten mit akuten Harnwegsinfektionen die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung des Resistenzspektrums. Unter den harnpathogenen Keimen standen

E. coli und *Proteus mirabilis* im Vordergrund. Gegen Ampicillin waren 10 % *E. coli* und 8 % *Proteus mirabilis* resistent, gegen Cephalotin 20 % bzw. 5 % und gegen Cefazolin 6 % *E. coli* bei Festlegung des Resistenzbegriffes auf 16 mcg/ml. Gegen TMP/SMZ erwiesen sich lediglich 3 % der *Proteus mirabilis*-Stämme als resistent.

Allgemein betonen alle Autoren die gute Verträglichkeit und die geringen Nebenwirkungen des Cefazolins. Craig und Mitarbeiter (15) beschreiben einen guten therapeutischen Effekt ohne Akkumulation bei Applikationsintervallen von acht Stunden.

Die in der vorliegenden Arbeit gesammelten Erfahrungen mit Cefazolin bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen und bronchopulmonalen Infektionen und die dazu korrelierenden Ergebnisse, die im Schrifttum veröffentlicht wurden, beweisen die günstigen antibakteriellen Eigenschaften dieses Antibiotikums im gramnegativen und grampositiven Bereich. Die Nebenwirkungen sind gering und überwiegend reversibel. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der günstigen Pharmakokinetik stellt Cefazolin im Vergleich zu Cephalotin und Cephradine das potentiell stärkere Antibiotikum dar. Cephaloridin ist wegen der im Vordergrund stehenden nephrotoxischen Nebenwirkungen aus der Klinik verdrängt worden. Cephalexin und Cephaloglycin sind in ihrer Wirkungsintensität den parenteralen Cephalosporinen unterlegen (112). Die Eigenschaften des Cephacetils werden mit Cephalotin und Cephaloridin verglichen, Cephanon entspricht hinsichtlich Wirkungsintensität und Serumspiegelhöhe annähernd dem Cefazolin, Cephapirin ist mit Cephalotin vergleichbar (112).

5.3.2 Nebenwirkungen der Cephalosporine

Während der Behandlung mit Cephalosporinen kann es zu einer vorübergehenden Granulozytopenie (28, 58), einem unspezifischen, falsch positiven Coombs-Test (28, 58, 60), passagerer Eosinophilie (37, 39), Nausea, Vomitus, allergischen Reaktionen, Phlebitis an der Injektionsstelle, Indurationen oder Schmerzen nach i.m. Injektion (3, 11, 37, 98, 106, 27), transitorischer Aktivitätssteigerung der Serumenzyme vorwiegend unter Cefazolin (11, 69, 106, 27) und Einschränkung der Nierenfunktion vorwiegend unter Cephaloridin (37) kommen. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel und beeinträchtigen die antibakterielle Wirkung der Cephalosporine nicht. Allergische Reaktionen treten seltener als unter Penicillin-Therapie auf (36).

Czerwek und Timmler (16) stellten fest, daß die Kreatinin-Werte nach intravenöser Gabe von Cefazolin keiner wesentlichen Veränderung unterliegen, während Cephalotin in Abhängigkeit von der Serumkonzentration erhöhte Werte hervorruft.

Levison und Mitarbeiter (53) beobachteten bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion nach Cefazolin-Gabe eine bedeutende Zunahme der Halbwertszeit und Abnahme der Urin-Recovery bei Patienten mit niedriger Kreatininclearance. Die Hämodialyse bewirkte eine deutliche Abnahme der Halbwertszeit, während die Peritonealdialyse diesen Parameter nur gering beeinflusste. Ähnliche Ergebnisse teilen Rein und Mitarbeiter (80) mit. Die Autoren betonen, daß Cefazolin primär glomerulär filtriert, zu geringem Anteil tubulär sezerniert wird, während die biliäre Ausscheidung nur eine sekundäre Rolle spielt.

Craig und Mitarbeiter (15) stellten eine Reduktion der Eiweißbindung des Cefazolins bei uraemischen Patienten und eine Zunahme der Halbwertszeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Cefazolin- und Cephalotin-Gabe fest. Eine Akkumulation des Cefazolins trat nicht auf.

Sack und Wilhelm (89) behandelten 15 Patientinnen eine Woche lang mit 3 x 2 g Cefazolin täglich und führten harnenzymatische Untersuchungen, Kontrollen harnpflichtiger Substanzen im Serum und quantitative Bestimmungen der Zellexkretion durch. Renotoxische Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.

Über Cephalotin wurden akute Nierenversagen und Nierenfunktionsstörungen bei Nieren mit und ohne Vorschädigung nach hochdosierter Behandlung und Anstieg der Serumkreatininwerte mitgeteilt (61, 77, 92, 104). Klastersky und Mitarbeiter (41) beobachteten bei klinischem Einsatz von Cephradine weder eine Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion noch eine hämatologische Toxizität. Sack (88) untersuchte die Nephrotoxizität von sieben Cephalosporinen an Wistarratten und nahm bei der Auswertung die Zellexkretion als empfindlichsten Parameter. Die toxischen Schwellendosen (Dosis, die einen meßbaren tubulotoxischen Effekt induziert) lagen für Cephaloridine mit 500 mg/kg/die am niedrigsten, für Cephradine bei 1000 mg, für Cefazolin bei 2000 mg, für Cephalotin und Cephacetril bei 3000 mg und für Cepipirine bei 5000 mg. Cefazolin nimmt nach diesen Ergebnissen eine Mittelstellung ein.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen an Kaninchen verursachte Cephalotin geringgradige hydropische Nierenveränderungen, Schwellung oder Fragmentation von Tubuluszellen, ohne jedoch die Nierenfunktion zu beeinträchtigen (72). Cephaloridine rief in Dosen von 500 mg/kg bei Kaninchen und Affen innerhalb von 24 Stunden Glucosurie und Proteinurie und später Absinken der glomerulären Filtration hervor (72).

Die hohe Nephrotoxizität des Cephaloridins (37, 112) beeinträchtigt die antibakteriellen und pharmakokinetischen Vorzüge des Präparates, so daß dieses Cephalosporin heute kaum noch zum klinischen Einsatz kommt.

Vor der kombinierten Therapie von Cephalosporinen mit Gentamycin wird wegen des größeren nephrotoxischen Risikos gewarnt (70).

5.4 Neue Cephalosporine

In den letzten zwei Jahren sind weitere Cephalosporine entwickelt und für die Therapie zugelassen worden. Cefamandol, Cefoxitin und Cefuroxim zählen nach O'Callaghan (68) zu den Cephalosporinen der vierten Generation. Die neuen Präparate, die parenteral verabreicht werden, zeichnen sich durch eine größere Aktivität gegen Enterobacteriaceae aus, begünstigt durch eine verbesserte Penetrationsfähigkeit durch die äußeren Schichten der Bakterienzellwand, die Hemmung der Peptidoglycansynthese in der inneren Bakterienmembran und eine größere Stabilität gegen die Hydrolyse durch β -Lactamasen (82).

Cefamandol wies bei vergleichenden Untersuchungen mit Cephalotin höhere Serumkonzentrationen bei einer Halbwertszeit von 40 Minuten auf (79). Cefoxitin zeigte eine dem Cefamandol ähnliche Pharmakokinetik und wurde in geringem Umfang metabolisiert (100). Mit Cefuroxim konnten noch etwas höhere Serumspiegel erreicht werden (24). Die Halbwertszeit dieses Antibiotikums betrug 63 Minuten, die renale Clearance lag niedriger als bei Cefamandol und Cefoxitin (24).

Die Dosierung dieser Cephalosporine, die überwiegend renal ausgeschieden werden, erfolgt individuell in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.

Ob die neuen Derivate wirksamer und vorteilhafter sind als die herkömmlichen Präparate, ist noch nicht abschließend geklärt worden und bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Ver-

gleicht man die pharmakokinetischen Parameter der neuen Cephalosporine anhand der Ergebnisse von Lode (54) mit Cefazolin, dann bietet Cefazolin die günstigere Pharmakokinetik. Als Antibiotikum mit breitem antibakteriellem Wirkungsspektrum, geringen Nebenwirkungen und guter Verträglichkeit hat sich Cefazolin in der Klinik bewährt.

6. Zusammenfassung

Zwölf gesunde Probanden erhielten an drei Versuchstagen je 1 g Cephalotin, Cefazolin und Cephhrad in intravenös verabreicht. Nach Bestimmung der Serum- und Urinkonzentrationen der Antibiotika im Agardiffusionstest wurden die pharmakokinetischen Parameter ermittelt und die Ergebnisse im Vergleich gegenübergestellt.

Cefazolin zeichnete sich durch günstigere serumkinetische Eigenschaften aus als Cephhrad in und Cephalotin. Die mittleren Serumkonzentrationen von Cefazolin betrugen nach einer Stunde 69,8 mcg/ml und nach sechs Stunden noch 8,7 mcg/ml, während die Cephalotin-Konzentrationen bei 5,5 und 0,045 mcg/ml lagen. Cephhrad in wies Serumspiegel von 16,6 und 0,4 mcg/ml auf. Bei einer hohen Eiweißbindung von 62,5 % war das Verteilungsvolumen von Cefazolin am kleinsten; die Halbwertszeit betrug 118 Minuten, die Urin-Recovery nach 24 Stunden 87,6 % der Dosis.

Da Cephalotin mit einer Halbwertszeit von 47 Minuten einer beschleunigten Elimination unterlag, waren die Serumkonzentrationen bereits sechs Stunden nach der Applikation nicht mehr genau bestimmbar. Der nicht metabolisierte Anteil wurde in dieser Zeit mit 62,5 % der Dosis fast vollständig über die Nieren ausgeschieden. Die Eiweißbindung betrug 56 %.

Die Bindung des Cephhrad ins an Serumalbumine war mit 12,5 % minimal. Bei einer Halbwertszeit von 62 Minuten induzierte dieses Antibiotikum jedoch deutlich niedrigere Serumspiegel als Cefazolin. Die Urin-Recovery lag nach 24 Stunden bei 89 % der Dosis.

Bei 36 Patienten mit chronischen und akuten Infektionen der Harnwege und des Respirationstraktes wurden die antibakterielle Wirksamkeit, Verträglichkeit und die Applikationsmodalitäten von Cefazolin untersucht. Mit einer durchschnittlichen Dosierung von 3 x 1 g zehn Tage lang konnten bei 25 Patienten gute kli-

nische und bakteriologische Ergebnisse erzielt werden. Bei weiteren 4 Patienten wurde nur eine klinische Besserung des Krankheitsbildes beobachtet. Die allgemeine und lokale Verträglichkeit nach intravenöser Applikation von Cefazolin war gut. In sechs Fällen trat ein geringer, reversibler Anstieg der Transaminasen im Serum auf.

7. Literaturverzeichnis

1. Adam, D.: Der Einfluß von Humanserum auf die In-vitro-Aktivität von Cefazolin. *Infection* 2, Suppl. 1 (1974), 24 - 27.
2. Adam, D.: Interactions of antibiotics with host factors in Braun, W. and Ungar, J.: "Non-spezifische" Faktoren beeinflussend die Resistenz. Karger, Basel 1973, 452 - 458.
3. Arnold, J., Barnes, W. and Berger, A.: Clinical experience with Cefazolin: Results with 50 patients. *Infection* 2, Suppl. 1 (1974), 97 - 101.
4. Barber, M. and Waterworth, P.M.: Penicillinaseresistente Penicilline und Cephalosporine. *Brit. med. Journ.* III (1964), 344.
5. Barza, M., Brown, R.B., Shanks, C., Gamble, C. and Weinstein, L.: Relation between lipophilicity and pharmacological behavior of minocycline, doxycycline, tetracycline and oxytetracycline in dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8 (1975), 713 - 720.
6. Barza, M., Samuelson, T. and Weinstein, L.: Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. II. Comparison of nine antibiotics: Effect of dose and degree of protein binding. *J. Infect. Dis.* 129 (1974), 66 - 72.
7. Barza, M. and Weinstein, L.: Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. I. Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots, abscesses and "interstitial fluid". *J. Infect. Dis.* 129 (1974), 59 - 65.
8. Bergeron, M.G., Bruschi, J.L., Barza, M. and Weinstein, L.: Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1973), 396 - 401.
9. Breitfellner, G.: Cephalotin und halbsynthetische Penicilline. In-vitro-Testergebnisse am Material eines Großkrankenhauses. *Chemotherapie* 12 (1968), 338.
10. Castellino, S., Meinardi, G., Mandelli, V. and Carneri, de I.: Activity of cefazolin and other cephalosporins on bacteria causing urinary infections. 8th Intern. Congress of Chemotherapy, Athens 1973; abstracts, vol. A 160.

11. Cox, C.E.: Cefazolin therapy of urinary tract infections. J. Infect. Dis. 128, Suppl. (1973), 397 - 398.
12. Craig, W.A.: Tissue binding of antimicrobials: A brief review. Infection 4, Suppl. 2 (1976), 161 - 163.
13. Craig, W.A. and Kunin, C.M.: Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. Ann. Review of Medicine 27 (1976), 287 - 300.
14. Craig, W.A. and Welling, P.G.: Protein binding of antimicrobials: Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. Clin. Pharmacokinetics 2 (1977), 252 - 268.
15. Craig, W.A., Welling, P.G., Jackson, Th.C. and Kunin, C.M.: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. J. Infect. Dis. 128, Suppl. (1973), 347 - 353.
16. Czerwek, H. und Timmler, R.: Beeinflussung der Kreatininbestimmung durch Cephalosporine. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 81 - 82.
17. Dengler, H.J.: Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die Arzneimitteltherapie. Internist 15 (1974), 13 - 19.
18. Dettli, L.: Der Konzentrationsbegriff in der Chemotherapie mit Sulfanilamiden. Arzneimittelforschung (Drug Res.) 11 (1961), 861 - 866.
19. Dettli, L., Baur, M. und Spring, P.: Über die Eiweißbindung der Sulfanilamide in vitro und in vivo. Chemo-therapia 6 (1963), 196 - 205.
20. Diepgen, P.: Geschichte der Medizin. Walter de Gruyter & Co., Berlin und Leipzig 1928, 59 - 62.
21. Dolfini, J.E., Applegate, H.E., Bach, G., Basch, H., Bernstein, J., Schwartz, J. and Weisenborn, F.L.: A new class of semisynthetic penicillins and cephalosporins derived from D-2-(1,4-cyclohexadienyl)glycine. J. Med. Chem. 14 (1971), 117 - 119.
22. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme-Verlag, Stuttgart 1968, 3 - 36, 91 - 96, 103 - 112, 155 - 161, 236 - 240.

23. Eykyn, S.: Use and control of cephalosporins. J. clin. Path. 24 (1971), 419 - 429.
24. Foord, R.D.: Cefuroxime: Human pharmacokinetics. Anti-microb. Agents Chemother. 9 (1976), 741 - 747.
25. Gadebusch, H.H., Miraglia, G.J., Basch, H.J., Goodwin, C., Pan, S. and Renz, K.: Cephadrine - a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. Adv. in Antimicrob. and Antineoplastic Chemother. 1/2 (1972), 1059 - 1062.
26. Gibaldi, M., Nagashima, R. and Levy, G.: Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body. J. Pharm. Sci. 58 (1969), 193 - 197.
27. Gold, J.A., McKee, J.J. and Ziv, D.S.: Experience with cefazolin: An overall summary of pharmacologic and clinical trials in man. J. Infect. Dis. 128, Suppl. (1973), 415 - 421.
28. Gralnick, H., Wright, L. and McGinnis, M.: Coombs positive reactions associated with sodium cephalotin therapy. J. Amer. med. Ass. 199 (1967), 725 - 726.
29. Greif, St. und Forche, G.: Cefazolin - Überblick und klinische Erfahrungen. Wiener Med. Wochenschrift 126 (1976), 497 - 499.
30. Hamilton-Miller, J.M.T., Smith, J.T. and Knox, R.: Interaction of cephaloridine with penicillinase-producing gram-negative bacteria. Nature (Lond.) 208 (1965), 235 - 237.
31. Helwig, H., Kienitz, M., Adam, D. und Steinitz, H.: Cefazolin in der Pädiatrie. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 91 - 96.
32. Hewitt, W.L.: The cephalosporins - 1973. J. Infect. Dis. 128, Suppl. (1973), 312 - 319.
33. Höffler, D., Koeppe, P., Fuchs, E. und Fiegel, P.: Cephalotin-Plasmaspiegel bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Int.J.Clin. Pharm. 4 (1972), 450 - 459.
34. Hoffmann, R. und Vömel, W.: Untersuchungen zur Wirksamkeit des neuen Cephalosporin-Antibiotikums Cefazolin in vitro und in vivo. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 6 - 17.
35. Jusko, W.J.: Pharmacokinetics in disease states changing protein binding; in Benet (Ed.) The effect of disease states on drug pharmacokinetics. Amer. Pharmaceutical Association, Washington 1976, 99 - 123.

36. Kabin, S.A., Eisenstein, B. and Cohen, S.: Anaphylactoid reaction to an initial dose of sodium cephalotin. J. Amer. med. Ass. 193 (1965), 165 - 166.
37. Kaplan, K., Reisberg, B. and Weinstein, L.: Cephaloridin. Studies of therapeutic activity and untoward effects. Arch. intern. Med. 121 (1968), 17 - 23.
38. Kaye, D.: Summary of symposium on cefazolin. J. Infect. Dis. 128 (1973), 422.
39. Kaye, D., Levison, S.P., Ries, K., Tanphaichitra, D. and Levison, M.E.: In vitro, pharmacological and clinical evaluation of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 88 - 90.
40. Kirby, W.M.M. and Regamey, C.: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128, Suppl. (1973), 341 - 353.
41. Klastersky, J., Daneau, D. and Weerts, D.: Cephadrine - Antibacterial activity and clinical effectiveness. Chemotherapy 18 (1973), 191 - 204.
42. Klein, P.: Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis. Springer - Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957.
43. Knothe, H.: Die In-vitro-Aktivität von Cefazolin. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 1 - 5.
44. Knothe, H., Lauer, B.W. und Hartel, W.: Die Gallenausscheidung von Cefazolin. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 54 - 59.
45. Knothe, H. und Sietzen, W.: Bakteriologische Untersuchungen bei ambulanten Patienten mit akuten Harnwegsinfekten unter besonderer Berücksichtigung des Resistenzspektrums. Infection 4 (1976), 11 - 15.
46. Koeppe, P.: Effective serum concentration and "action" in pharmacokinetics. Europ. J. clin. Pharmacol. 2 (1970), 201 - 203.
47. Koeppe, P. und Höffler, D.: Die Verwendung eines Digitalrechners zur Entwicklung von Dosierungsempfehlungen für eine Therapie mit Antibiotika. Arzneimittelforschung (Drug Res.) 22 (1972), 311 - 319.

48. Krüger-Thierner, E.: Die Lösung chemotherapeutischer Probleme durch programmgesteuerte Ziffernrechenautomaten. 4. Mitteilung: Das Gauß-Newton-Iterationsverfahren für vier Gleichungsparameter. *Arzneimittelforschung* 14 (1964), 1332 - 1334.
49. Krüger-Thierner, E.: 5. Mitteilung: Systematik der pharmakokinetischen Modelle und Interpretation der Verteilungsvolumina und der Geschwindigkeitskonstanten. *Arzneimittelforschung* 14 (1964), 1334 - 1343.
50. Krüger-Thierner, E. und Schlender, B.: Die Lösung chemotherapeutischer Probleme durch programmgesteuerte Ziffernrechenautomaten. 2. Mitteilung: Die exakte Berechnung der Gleichungsparameter und ihrer Vertrauensgrenzen mit Hilfe des Gauß-Newton-Iterationsverfahrens. *Arzneimittelforschung* 13 (1963), 891 - 894.
51. Kunin, C.M.: Clinical pharmacology of the new penicillins. II. Effect of drugs which interfere with binding to serum protein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 180 - 188.
52. Kunin, C.M.: Clinical pharmacology of the new penicillins. I. The importance of serum protein binding in determining antimicrobial activity and concentration in serum. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 166 - 179.
53. Levison, M.E., Levison, S.P., Ries, K. and Kaye, D.: Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. *J. Infect. Dis.* 128, Suppl. (1973), 354 - 357.
54. Lode, H.: Neue Entwicklungen bei den Cephalosporin-Antibiotika. Zur Publikation eingereicht. *Infection* 5 (1978) im Druck.
55. Lode, H., Janisch, P., Küpper, G. and Weuta, M.: Comparative clinical pharmacology of three ampicillins and amoxycillin administered orally. *J. Infect. Dis.* 129, Suppl. (1974), 156 - 168.
56. Meyers, B.R., Nicholas, P. and Hirschmann, S.Z.: Pharmacology of cefazolin in human volunteers. 8th Intern. Congress of Chemotherapy, Athens 1973; abstracts, vol. A 137.

57. Miraglia, G.J., Renz, K. J. and Gadebusch, H.H.: Comparison of the chemotherapeutic and pharmacodynamic activities of cephradine, cephalotin and cephaloridine in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1973), 270 - 273.
58. Mössner, G.: Klinische Indikation der Cephalosporin-Antibiotika. *Int. J. clin. Pharmacol., Suppl.* (1968), 37 - 45.
59. Mössner, G., Maurer, H. und Flege, M.: Cephaloridin, ein neues halbsynthetisches Antibiotikum und seine klinische Anwendung. *Med. Klinik* 48 (1965), 1944 - 1951.
60. Molthan, L., Reidenberg, M. and Eichmann, M.: Positive direct Coombs tests due to cephalotin. *New. Engl. J. Med.* 277 (1967), 123 - 125.
61. Müller, S., Wiesendanger, V., Wegmann, W., Scheitlin, W. und Mocchetti, T.: Akutes Nierenversagen durch Cephalotin? *Schweiz. med. Wschr.* 103 (1973), 889 - 894.
62. Naumann, P.: Antibacterial activity and pharmacokinetical behaviour of cefazolin as compared with five other cephalosporin-antibiotics. 8th Intern. Congress of Chemotherapy, Athens 1973; abstracts, vol. A 136.
63. Naumann, P.: Bakteriologische und pharmakologische Eigenschaften der neuen Cephalosporin-Antibiotika. II. Cephaloridin. *Arzneimittelforschung (Drug Res.)* 17 (1967), 469 - 481.
64. Naumann, P.: Bakteriologische und pharmakologische Eigenschaften der neuen Cephalosporin-Antibiotika. I. Cephalotin. *Arzneimittelforschung (Drug. Res.)* 16 (1966), 818 - 825, 1099 - 1104.
65. Naumann, P.: Cefazolin - Antibakterielle und pharmakokinetische Eigenschaften im Vergleich zu anderen Cephalosporinen. *Cephalosporin-Symposium*, Frankfurt 1973.
66. Nishida, M., Matsubara, T., Murakawa, T., Mine, Y., Yokota, Y., Goto, S. and Kuwahara, S.: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin-antibiotic. II. In vitro and in vivo antimicrobial activity. *J. Antibiot.* 23 (1970), 137 - 148, 184 - 194.

67. Nishida, M., Matsubara, T., Murakawa, T., Mine, Y., Yokota, Y., Kuwahara, S. and Goto, S.: In vitro and in vivo evaluation of cefazolin, a new cephalosporin C derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1969), 236 - 243.
68. O'Callaghan, C.H.: Classification of cephalosporin by the antibacterial activity and pharmacokinetics properties. *J. Antimicrob. Chemother.* 15 (1975), 1 - 12.
69. Ohkoshi, M., Nagakubo, J., Niimure, K., Suzuki, K., Naide, Y.: The clinical studies of cefazolin administered in large dose against persisting urinary tract infections. 8th Intern. Congress of Chemotherapy, Athens 1973, abstracts, vol. A 145.
70. Opitz, A., Herrmann, I., v. Herrath, D., Schaefer, K.: Akute Niereninsuffizienz nach Gentamycin-Cephalosporin-Kombinationstherapie. *Die Med. Welt* 22 (1971), 434 - 438.
71. Pedersen-Bjergaard, J.: Cephalotin in the treatment of penicillin sensitive patients. *Acta allerg.* 22 (1967), 299 - 306.
72. Perkins, R.L., Apicella, M.A., Lee, J.S., Cuppage, F.E. and Saslaw, S.: Cephaloridin and cephalotin: Comparative studies of potential nephrotoxicity. *J. Lab. Clin. Med.* 71 (1968), 75 - 84.
73. Perkins, R.L. and Saslaw, S.: Experience with cephalotin. *Ann. Int. Medicine* 64/1 (1966), 13 - 24.
74. Pickering, L.K., O'Connor, D.M., Anderson, D., Bairan, A.C., Feigin, R.D. and Cherry, J.D.: Clinical and pharmacologic evaluation of cefazolin in children. *J. Infect. Dis.* 128, Suppl. (1973), 407 - 414.
75. Poutsika, J.W., Gadebusch, H.H., Keysser, C.H. and Schreiber, E.C.: Preclinical studies with cephradine. 8th Intern. Congress of Chemotherapy, Athens 1973; abstracts, vol. A 162.
76. Quinn, E.L., Cox, F., Fisher, E. and Madhavan, T.: Clinical studies of cefazolin. 8th Intern. Congress of Chemotherapy, Athens 1973; abstracts, vol. A 141.

77. Rahal, J.J., Meyers, B.R. and Weinstein, L.: Treatment of bacterial endocarditis with cephalotin. *New Engl. J. Med.* 279 (1968), 1305 - 1309.
78. Ram, M.D. and Wattanatittan, S.: Levels of cefazolin in human bile. *J. Infect. Dis.* 128, Suppl. (1973), 361 - 363.
79. Regamey, C. and Volanthen, M.: Pharmacokinetics of intravenous cefamandol in healthy adult volunteers and in vitro antibacterial spectrum as compared to cephalotin. 10th Intern. Congress of Chemotherapy, Zürich 1977; abstract 199.
80. Rein, M.F., Westervelt, F.B. and Sande, M.A.: Pharmacodynamics of cephazolin in the presence of normal and impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1973), 366 - 371.
81. Reller, L.B., Karney, W.W., Beaty, H.N., Holmes, K.K. and Turck, M.: Evaluation of cefazolin, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1973), 488 - 497.
82. Richmond, M.H. and Wotton, S.: Comparative study of seven cephalosporins. Susceptibility to β -lactamases and ability to penetrate the surface layers of *E. coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 (1976), 219 - 222.
83. Riegelmann, S., Loo, J. and Rowland, M.: Concept of volume of distribution and possible errors in evaluation of this parameter. *J. Pharm. Sci.* 57 (1968), 128 - 133.
84. Ritzerfeld, W.: Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität von Cefazolin. *Infection* 2, Suppl. 1 (1974), 33 - 36.
85. Rolinson, G.N.: Protein binding of antibiotics in relation to therapeutic effect. *Int. J. clin. Pharm., Suppl.* 5, Pyopen-Symp. 1969, 2 - 4.
86. Rolinson, G.N. and Sutherland, R.: The binding of antibiotics to serum proteins. *Brit. J. Pharm. Chemother.* 25 (1965), 638 - 650.

87. Sabath, C.J., Wilcox, C., Garner, C. and Finland, M.: In vitro activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates. J. Infect. Dis. 128, Suppl. (1973), 320 - 326.
88. Sack, K.: Die Differenzierung der Nierenverträglichkeit verschiedener Cephalosporine im Tierexperiment. Infection 4, Suppl. 3 (1976), 237 - 245.
89. Sack, K. und Wilhelm, J.: Klinische Verlaufsstudie zur Nierenverträglichkeit von Cefazolin. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 68 - 73.
90. Scholtan, W.: Die Bindung der Langzeitsulfonamide an die Eiweißkörper des Serums. Arzneimittelforschung (Drug Res.) 11 (1961), 707 - 720.
91. Scholtan, W. und Schmid, J.: Die Bindung der Penicilline an die Eiweißkörper des Serums und des Gewebes. Arzneimittelforschung (Drug Res.) 12 (1962), 741 - 750.
92. Schulte-Lippert, M., Freyland, M.D., Frotscher, U., Jenett, G., Messerschmidt, W., Richter, R., Zschaeghe, B. und Wilbrand, R.: Akutes Nierenversagen nach hochdosierter Cephalotinbehandlung. Med. Klin. 68 (1973) Nr. 7, 202 - 206.
93. Shah, P., Helm, E. und Stille, W.: Klinische Erfahrungen mit Cefazolin. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 83 - 87.
94. Shah, P., Helm, E. und Stille, W.: Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität von Cefazolin. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 18 - 23.
95. Sidell, Sh., Burdick, R.E., Brodie, J., Bulger, R.G. and Kirby, W.M.: Antistaphylococcal antibiotics. Arch. int. Med. 112 (1963), 21 - 28.
96. Sievers, S. und Wittlinger, H.: Die antibiotische Therapie des septischen Abortes mit Cefazolin. Infection 2, Suppl. 1 (1974), 105 - 106.
97. Simon, C., Malerczyk, U., Brahmstaedt, E. und Toeller, W.: Cefazolin, ein neues Breitspektrumantibiotikum. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2448 - 2450.
98. Simon, C., Stille, W.: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York 1975, 55 - 67.

99. Sinagowitz, E., Pelz, K., Burgert, A., Kaczowski, W., Sommerkamp, H. and Westenfelder, M.: Tissue concentrations of cefazolin in man. 9th Intern. Congress of Chemotherapy, London 1975.
100. Sonnevile, P.F., Kartodiveljo, R.R., Skeggs, H., Till, A.E. and Martin, C.M.: Comparative clinical pharmacology of intravenous cefoxitin and cephalotin. *Europ. J. clin. Pharm.* 9 (1975), 397 - 403.
101. Standiford, H.C., Jordan, M.C. and Kirby, W.M.E.: Clinical pharmacology of carbenicillin compared with other penicillins. *J. Infect. Dis.* 122, Suppl. (1970), 9 - 13.
102. Steinberg, M.: Urinary tract infections treated with cefazolin. *Infection* 2, Suppl. 1 (1974), 102 - 104.
103. Thoburn, R., Johnson, J.E. and Cluff, L.E.: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *J. Amer. med. Ass.* 198 (1966), 345 - 348.
104. Thomas, B.L. and Maynard, E.P.: Renal function and cephalotin. *New Engl. J. Med.* 280 (1969), 505 - 506.
105. Toeller, W. und Simon, C.: Zur Wirksamkeit von Cephazolin und Cephradin im Vergleich zu Cephalotin. *Med. Welt* 24 (1973), 1411 - 1412.
106. Turck, M., Clark, R.A., Beaty, H.N., Holmes, K.K., Karney, W.W. and Reller, L.B.: Cefazolin in the treatment of bacterial pneumonia. *J. Infect. Dis.* 128, Suppl. (1973), 382 - 385.
107. Ullmann, U.: The binding of isoxazolyl penicillins to human serum proteins. *Arzneimittelforschung (Drug Res.)* 27 (1977), 2136 - 2138.
108. Vömel, W. und Hoffmann, R.: Grundlagen für die Bewertung der chemotherapeutischen Wirkung von Cefazolin beim Menschen. *Infection* 2, Suppl. 1 (1974), 40 - 48.
109. Wacha, H., Hartel, W., Knothe, H. und Lauer, B.W.: Zur Wahl des Antibiotikums bei Gallenwegsentzündungen. *Fortschritte d. Medizin* 93, Nr. 13 (1975), 672 - 678.

110. Wagner, J.G.: Pharmaceutics and relevant pharmacokinetics. J. Pharm. Sci. 56 (1967), 299 - 300.
111. Wagner, J.G. and Northam, J.I.: Estimation of volume of distribution and half-life of a compound after rapid intravenous injection. J. Pharm. Sci. 56 (1967), 529 - 531.
112. Walter, A.M. und Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel. Thieme-Verlag Stuttgart 1975, 278 - 319.
113. Warnecke, B.: Cephalotin im Antibiogramm. Arzneimittelforschung (Drug Res.) 17 (1967), 1537 - 1541.
114. Waterman, N., Scharfenberger, L. and Raff, M.J.: Rate of binding of antibiotics to canine serum protein. Antimicrob. Agents Chemother. (1974), 294 - 295.
115. Weinstein, L., Kaplan, K. and Chang, T.W.: Treatment of infections in man with cephalothin. J. Amer. med. Ass. 189 (1964), 829 - 834.
116. Weliky, I. and Zaki, A.: Absorption, distribution and elimination of cephadrine after oral and parenteral administration to humans. 8th Intern. Congress Chemother., Athens 1973; abstracts, vol. A 164.
117. Wirth, K.: Pharmakokinetik von Cephalosporinen. Inn. Med. 2 (1975), 41 - 47.

8. Abbildungen und Tabellen

- Abb. Ia Strukturformel der 7-Aminocephalosporansäure
- Abb. Ib Strukturformel von Cephalotin
- Abb. Ic Strukturformel von Cephaloridin
- Abb. Id Strukturformel von Cefazolin
- Abb. Ie Strukturformel von Cephradin
- Abb. II Graphische Darstellung der Standard- und Testgeraden
- Abb. III Aufsicht einer Agarplatte
- Abb. IV Serumkonzentrationen und Regressionskurve nach i.v. Injektion von 1,0 g Cephalotin bei 12 Probanden
- Abb. V Serumkonzentrationen und Regressionskurve von Cefazolin
- Abb. VI Serumkonzentrationen und Regressionskurve von Cephradin
- Abb. VII Synoptische Darstellung der Serumspiegelkurven von Cephalotin, Cefazolin und Cephradin nach i.v. Injektion von 1,0 g bei 12 Probanden
- Abb. VIII Vergleich der Urin-Recovery der Cephalosporine
- Abb. IX Röntgenaufnahmen bei Lobärpneumonie
- IX a,b Thoraxaufnahmen zu Beginn der Cefazolin-Behandlung am 21.12.1972
- IX c,d Thoraxaufnahmen bei Abschluß der Behandlung am 2.1.1973
- IX e Thoraxkontrolle am 16.2.1973
- Abb. X Modell eines offenen Zwei-Kompartiment-Systems
- Abb. XI Darstellung des Konzentrationsausgleiches zwischen den Kompartimenten als Funktion der Zeit
- Abb. XII Mittlere Serum- und Pleuraexsudat-Konzentrationen bei zwei Testpersonen nach jeweils 1,0 g Cefazolin bzw. Cephradin i.v.

- Tab. 1 Serumkonzentrationen bei 12 Probanden nach i.v. Injektion von 1,0 g Cephalotin
- Tab. 2 Urinelimination bei 12 Probanden nach i.v. Injektion von 1,0 g Cephalotin
- Tab. 3 Serumkonzentrationen von Cefazolin
- Tab. 4 Urinelimination von Cefazolin
- Tab. 5 Serumkonzentrationen von Cephradine
- Tab. 6 Urinelimination von Cephradine
- Tab. 7 Mittelwerte der Serumkonzentrationen mit Standardabweichungen bei 12 Probanden nach i.v. Injektion von 1,0 g Cephalotin, Cefazolin und Cephradine, bezogen auf das mittlere Körpergewicht von 67,4 kg - 8,8 kg
- Tab. 8 Pharmakokinetische Parameter von Cephalotin, Cefazolin und Cephradine nach i.v. Injektion von 1,0 g, bezogen auf das mittlere Körpergewicht.
- Tab. 9 Bakteriologische und klinische Ergebnisse und Nebenwirkungen der Cefazolin-Therapie bei 36 Patienten mit Harnwegs- und bronchopulmonalen Infektionen.
- Tab. 10 Zusammenfassung der Mißerfolge bei Cefazolin-Therapie
a,b
- Tab. 11 Gegenüberstellung der Gesamtkonzentrationen von Cefazolin, Cephalotin und Cephradine zum nicht eiweißgebundenen Anteil.

Proband	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)	Leer- wert	$\frac{1}{2}$ h (mcg/ml)	1 h (mcg/ml)	$1\frac{1}{2}$ h (mcg/ml)	2 h (mcg/ml)	3 h (mcg/ml)	4 h (mcg/ml)	6 h (mcg/ml)
1.G.S. ♀	48,3	22	∅	19,25	7,50	2,95	1,54	0,44	0,17	< 0,09
2.H.E. ♀	57,3	23	∅	16,25	4,60	2,35	1,25	0,44	0,14	< 0,09
3.H.A. ♀	62,0	23	∅	14,00	5,43	1,95	1,24	0,18	0,16	< 0,09
4.L.M. ♀	59,0	24	∅	16,50	4,13	1,75	0,96	0,19	0,14	< 0,09
5.S.D. ♀	57,0	21	∅	22,00	9,60	3,10	1,44	0,63	0,32	< 0,09
6.M.M. ♀	76,0	49	∅	21,50	9,92	2,75	1,60	0,54	0,31	< 0,09
7.E.G. ♂	76,8	45	∅	18,13	5,05	2,30	1,18	0,36	0,21	< 0,09
8.F.D. ♂	78,0	30	∅	13,80	4,40	1,40	0,75	0,27	0,15	< 0,09
9.H.P. ♂	65,6	26	∅	13,95	3,30	1,50	0,74	0,21	0,12	< 0,09
10.M.L. ♂	73,4	47	∅	16,50	4,00	3,05	1,48	0,47	0,24	< 0,09
11.S.J. ♂	80,0	30	∅	13,40	5,00	1,85	1,06	0,36	0,14	< 0,09
12.W.R. ♂	68,0	36	∅	18,13	4,35	2,63	1,40	0,54	0,22	< 0,09
Mittelwert	66,8	32		16,95	5,61	2,30	1,22	0,39	0,19	0,045°
Standard- abweichung	+10,2			+2,95	+2,20	+0,60	+0,29	+0,15	+0,07	

° Für die Mittelwertbildung wurden Serumkonzentrationen unterhalb von 0,09 mcg/ml (unterste Nachweisgrenze) mit der Hälfte dieses Wertes (0,045 mcg/ml) festgesetzt.

Tab. I Serumkonzentrationen bei 12 Probanden nach intravenöser Injektion von 1,0 g Cephalotin

Proband	0-6 Stunden			6-12 Stunden			12-24 Stunden			Gesamt-
	Menge (ml)	Konzentr. (mcg/ml)	Aussch. (mg)	Menge (ml)	Konzentr. (mcg/ml)	Aussch. (mg)	Menge (ml)	Konzentr. (mcg/ml)	Aussch. (mg)	Gesamt-
1. G.S. ♀	162,0	3 520,0	570,2	169,0	7,9	1,3	357,0	0,54	0,20	571,7
2. H.E. ♀	253,0	2 360,0	597,1	310,0	2,9	0,9	525,0	0,10	0,05	598,0
3. H.A. ♀	297,0	1 800,0	534,6	350,0	1,7	0,6	1145,0	0,09	0,10	535,3
4. L.M. ♀	837,0	720,0	602,6	318,0	0,9	0,3	408,0	0,24	0,10	603,0
5. S.D. ♀	138,0	4 100,0	565,8	211,0	5,0	1,1	260,0	0,36	0,09	567,0
6. W.M. ♀	204,0	3 706,0	756,0	405,0	2,6	1,0	522,0	0,15	0,08	757,1
7. E.G. ♂	875,0	950,0	831,3	1610,0	0,6	1,0	940,0	0,15	0,14	832,4
8. F.D. ♂	408,0	1 680,0	685,4	385,0	1,5	0,6	545,0	0,23	0,13	686,1
9. H.P. ♂	467,0	1 440,0	672,5	310,0	1,7	0,5	757,0	0,41	0,31	673,3
10. M.L. ♂	193,0	2 500,0	482,5	262,0	5,9	1,5	308,0	0,63	0,19	484,2
11. S.J. ♂	348,0	1 650,0	574,2	400,0	3,1	1,2	535,0	0,18	0,10	575,5
12. W.R. ♂	332,0	1 900,0	630,8	399,0	3,0	1,2	1710,0	0,12	0,21	632,2
Mittelwert	376,2	2 193,8	625,3	427,4	3,1	0,9	667,7	0,27	0,14	626,3
Standard- abweichung	+245,0	+1 082,5	+ 97,5	+380,1	+2,2	+0,4	+418,9	+0,18	+0,07	+ 97,4
Ausscheidung (% d.Dosis)			62,5			0,1			0,014	62,6

Tabelle 2 Urinelimination bei 12 Probanden nach intravenöser Injektion von 1,0 g Cephalotin

Proband	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)	Leer- wert	$\frac{1}{2}$ h (mcg/ml)	1 h (mcg/ml)	$1\frac{1}{2}$ h (mcg/ml)	2 h (mcg/ml)	3 h (mcg/ml)	4 h (mcg/ml)	6 h (mcg/ml)	8 h (mcg/ml)
1.G.S. ♀	49,9	22	ø	110,8	80,0	58,0	40,0	23,6	13,8	6,0	2,7
2.H.E. ♀	58,5	23	ø	120,2	74,8	48,0	40,0	21,6	12,4	5,3	2,2
3.H.A. ♀	61,8	23	ø	115,0	89,0	50,0	40,0	34,4	19,8	11,6	5,6
4.L.M. ♀	59,5	24	ø	120,0	75,6	57,6	39,2	23,2	15,8	6,7	3,3
5.S.D. ♀	56,0	21	ø	89,6	64,0	47,6	39,0	22,6	12,3	8,7	3,7
6.W.M. ♀	77,5	49	ø	100,0	60,0	52,8	39,0	35,2	21,3	13,5	6,3
7.E.G. ♂	79,1	45	ø	103,2	72,8	51,2	42,0	27,4	18,6	13,3	5,6
8.F.D. ♂	75,9	30	ø	100,8	60,0	47,8	37,2	21,2	16,0	6,6	3,2
9.H.P. ♂	65,8	26	ø	100,0	63,6	49,8	39,9	27,0	14,9	6,9	3,1
10.M.L. ♂	75,0	47	ø	106,4	75,6	57,2	39,9	22,0	16,6	8,0	5,0
11.S.J. ♂	82,0	30	ø	80,0	56,6	45,7	35,8	18,8	13,2	7,6	5,0
12.W.R. ♂	66,0	36	ø	99,0	75,0	57,6	43,2	25,0	17,4	7,8	5,9
Mittelwert	67,4	32		103,8	70,6	51,9	39,6	25,2	15,5	8,5	4,3
Standard- abweichung	+8,8			+8,9	+8,1	+3,9	+1,3	+3,9	+2,2	+2,2	+1,3

Tab. 3 Serumkonzentrationen bei 12 Probanden nach intravenöser Injektion von 1,0 g Cefazolin

Proband	0-6 Stunden			6-12 Stunden			12-24 Stunden			Gesamt- aussch. (mg)	Gesamt- aussch. (%)
	Menge (ml)	Konzentr. (mg/ml)	Aussch. (mg)	Menge (ml)	Konzentr. (mg/ml)	Aussch. (mg)	Menge (ml)	Konzentr. (mg/ml)	Aussch. (mg)		
1. G.S. ♀	225,0	3 760,0	846,0	130,0	300,0	39,0	693,0	9,8	6,8	891,8	89,2
2. H.F. ♀	283,0	3 120,0	883,0	312,0	206,0	64,3	464,0	8,0	3,7	951,0	95,1
3. H.A. ♀	93,0	8 340,0	775,6	176,0	400,0	70,4	312,0	21,6	6,8	852,8	85,3
4. I.M. ♀	510,0	1 710,0	872,0	696,0	82,0	57,0	805,0	6,3	5,1	934,1	93,4
5. S.D. ♀	134,0	6 320,0	847,0	130,0	300,0	39,0	207,0	15,9	3,3	889,3	88,9
6. W.M. ♀	268,0	3 120,0	836,2	270,0	252,0	68,1	460,0	20,4	9,4	913,7	91,4
7. E.G. ♂	242,0	3 060,0	740,0	299,0	212,0	63,3	493,0	28,2	13,9	817,2	81,7
8. F.D. ♂	431,0	1 620,0	694,0	166,0	267,0	44,3	555,0	38,0	21,1	759,4	75,9
9. H.P. ♂	393,0	2 000,0	786,0	247,0	166,0	41,0	535,0	16,8	9,0	836,0	83,6
10. M.L. ♂	267,0	3 075,0	820,0	254,0	232,0	59,0	433,0	16,8	7,3	886,3	88,6
11. S.J. ♂	447,0	2 000,0	894,0	328,0	168,0	55,0	610,0	20,8	12,7	961,7	96,2
12. W.R. ♂	342,0	2 120,0	724,0	470,0	178,0	83,6	1 242,0	12,6	15,7	823,3	82,3
Mittelwert	302,9	3 353,8	809,8	289,8	230,3	57,0	567,4	17,9	9,6	876,4	87,6
Standard- abweichung	+126,1		+ 65,5	+160,2	+ 82,0	+14,1	+264,8	+ 8,9	+ 5,3	+ 60,5	+ 6,1
Ausscheidg. (% d. Dosis)			81,0			5,7			0,96		87,6

Tabelle 4 Urinelimination bei 12 Probanden nach intravenöser Injektion von 1,0 g Cefazolin

Proband	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)	Leer- wert	$\bar{x}$ h	1 h	1 $\frac{1}{2}$ h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1.G.S. ♀	48,0	22	Ø	46,50	16,84	11,80	7,10	3,18	1,41	0,36	< 0,156
2.H.E. ♀	58,5	23	Ø	40,50	13,60	8,25	5,00	1,50	0,85	0,24	< 0,156
3.H.A. ♀	61,0	23	Ø	41,25	15,40	8,40	5,76	2,38	1,19	0,40	0,2
4.L.M. ♀	57,4	24	Ø	50,00	16,40	7,80	5,15	2,50	1,16	0,39	< 0,156
5.S.D. ♀	57,8	21	Ø	37,00	20,04	10,40	7,08	3,25	1,62	0,54	0,18
6.W.M. ♀	76,0	49	Ø	43,50	22,80	12,80	8,70	3,80	2,40	0,57	< 0,156
7.E.G. ♂	77,8	45	Ø	26,00	15,20	9,75	5,76	2,53	1,29	0,31	< 0,156
8.F.D. ♂	76,0	30	Ø	27,80	13,20	5,96	3,44	1,34	0,86	0,23	< 0,156
9.H.P. ♂	64,0	26	Ø	24,40	13,20	6,40	3,30	1,27	0,65	0,23	< 0,156
10.M.L. ♂	73,5	47	Ø	36,00	19,40	11,60	6,80	3,20	1,27	0,48	< 0,156
11.S.J. ♂	80,0	30	Ø	27,40	18,00	7,70	5,16	2,34	1,12	0,32	< 0,156
12.W.R. ♂	67,5	36	Ø	36,30	16,80	9,50	7,00	3,63	2,00	0,40	< 0,156
Mittelwert	66,4	32		36,39	16,74	9,20	5,85	2,58	1,32	0,37	0,098*
Standard- abweichung	+10,2			+8,45	+2,95	+2,16	+1,58	+0,87	+0,5	+0,12	+0,04

* Für die Mittelwertbildung wurden Serumkonzentrationen unterhalb von 0,156 mcg/ml (unterste Nachweisgrenze) mit der Hälfte dieses Wertes (0,08 mcg/ml) festgesetzt.

Tab. 5 Serumkonzentrationen bei 12 Probanden nach intravenöser Injektion von 1,0 g Cephradine (Sefril^R)

Proband	0-6 Stunden			6-12 Stunden			12-24 Stunden			Gesamt- aussch. (mg)	Gesamt- aussch. (%)
	Menge (ml)	Konzentr. (mcg/ml)	Aussch. (mg)	Menge (ml)	Konzentr. (mcg/ml)	Aussch. (mg)	Menge (ml)	Konzentr. (mcg/ml)	Aussch. (mg)		
1. G.S. ♀	135,0	6 800,0	918,0	150,0	84,0	12,6	350,0	7,4	2,6	933,2	93,3
2. H.E. ♀	177,0	5 740,0	1 016,0	180,0	66,0	11,9	403,0	2,4	1,0	1028,8	102,9
3. H.A. ♀	323,0	2 650,0	856,0	190,0	86,0	16,3	220,0	10,0	2,2	874,4	87,4
4. L.M. ♀	400,0	1 750,0	700,0	300,0	33,5	10,1	146,0	19,8	2,9	712,9	71,3
5. S.D. ♀	90,0	6 100,0	549,0	106,0	124,0	13,1	193,0	9,6	1,9	564,0	56,4
6. W.M. ♀	200,0	4 600,0	920,0	245,0	90,0	22,1	277,0	8,5	2,3	944,4	94,4
7. E.G. ♂	163,0	5 150,0	839,5	728,0	18,3	13,3	597,0	2,9	1,8	854,5	85,5
8. P.D. ♂	722,0	1 180,0	852,0	516,0	26,5	13,7	1 804,0	1,2	2,1	867,8	86,8
9. H.P. ♂	427,0	2 000,0	854,0	213,0	38,3	8,2	1 345,0	1,2	1,6	863,7	86,4
10. M.L. ♂	195,0	4 930,0	961,4	310,0	65,0	20,2	476,0	5,3	2,5	984,0	98,4
11. S.J. ♂	367,0	2 875,0	1 055,1	449,0	35,3	15,9	393,0	1,6	0,7	1071,6	107,2
12. W.R. ♂	192,0	5 000,0	960,0	354,0	51,5	18,2	1 302,0	1,3	1,6	979,8	98,0
Mittelwert	282,6	4 064,6	873,4	316,3	59,9	14,6	625,5	5,9	1,9	889,9	89,0
Standard- abweichung	±176,7	±1 880,0	±138,3	±190,3	±31,7	±4,07	±545,2	±5,5	±0,66	±139,6	±14,0
Ausscheidung (% d. Dosis)			87,3			1,5			0,2		89,0

Tabelle 6 Urinelimination bei 12 Probanden nach intravenöser Injektion von 1,0 g Cephradine (Sepril^R)

Cephalosporin	Probanden n	Serumkonzentrationen (mcg/ml)							
		1 h 2	1 h	1 1/2 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
Cephalotin 1 000 mg i.v.	12	16,7 ± 3,4	5,5 ± 2,2	2,3 ± 0,6	1,2 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,045* ± 0,01	< 0,09
Cefazolin 1 000 mg i.v.	12	102,9 ± 13,6	69,8 ± 9,7	51,8 ± 7,8	39,5 ± 5,8	25,2 ± 6,7	16,2 ± 4,4	8,7 ± 3,7	4,4 ± 1,9
Cephradin 1 000 mg i.v.	12	35,1 ± 6,6	16,6 ± 4,3	9,0 ± 2,6	5,8 ± 1,8	2,5 ± 1,0	1,3 ± 0,6	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,04

*Für die Mittelwertbildung wurden Serumkonzentrationen unterhalb von 0,09 mcg/ml (unterste Nachweisgrenze) mit der Hälfte dieses Wertes (0,045 mcg/ml) festgesetzt.

Tabelle 7 Mittelwerte der Serumkonzentrationen mit Standardabweichungen bei 12 Probanden nach intravenöser Injektion von 1 000 mg Cephalotin, Cefazolin und Cephradin, bezogen auf das mittlere Körpergewicht von 67,4 kg ± 8,8 kg.

Cephalosporin	Probanden n	Y_0 (mcg/ml)	K_{el}	K_{12}	K_{21}	$t_{50\%}$ (min)	rel. V_D (1/100kg)	Eiweiß- bindung (%)	Urin - Recovery (% d. Dosis nach 24 h)	cott (Fläche unter d. Kurve h·mcg/ml)
Cephalotin 1 000 mg i.v.	12	59,8	2,34	0,31	1,06	47	24,8	56,0	62,6	25,5
Cephradin 1 000 mg i.v.	12	86,9	1,49	0,45	1,02	62	24,6	12,5	89,0	57,9
Cefazolin 1 000 mg i.v.	12	160,7	0,62	0,34	0,81	118	13,1	62,5	87,6	259,3

Tabelle 8 Pharmakokinetische Parameter von Cephalotin, Cephradin und Cefazolin nach intravenöser Injektion von 1 000 mg , bezogen auf das mittlere Körpergewicht von 67,4 kg ± 8,8 kg

Pat. Alter Geschl.	Diag- nose	Dosis (g)	Keime im Blasenpunktat		Protein- urie		Leukozyt- urie		Erythrozyt- urie		Blutenkungs- geschwindigkeit		Erfolgs- beurteilung klin. u. urolog.	Ursache des mangelhaften Therapie- Effektes
			vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie		
H.P. ♂ 81	a. CPN	2x1,0	E.coli	E.coli	Ø	Ø	viele	9-20	Ø	Ø	78/109	75/108	schlecht	großes Prostataadenom mit Restharnbildg.
G.M. ♀ 50	CPN	3x1,0	Prot. mirab.	Prot. mirab.	++	+	massenhaft	2-7 (42)	viele	0-1	nicht durchgeführt		schlecht	Hämorrhagische rechts, Schrumpfnieren links
K.G. ♂ 71	b. HWI	3x1,0	Enteroc. kokken	Pseud. Prot. mirab.	Ø	(+)	massenhaft	9-20	1-2	9-20	nicht durchgeführt		schlecht	Diab. mellitus Prostataresekt. TURK-eimwechsel
E.K. ♂ 77	HWI	3x1,0	Fr. mor. Enteroc. kokken	Pseud. aerugi. nosa	++	++	viele	viele	1-2	viele	nicht durchgeführt		schlecht	obstrukt. Prostataadenom, transureth. Resekt. d. Prostata (TUR)
P.S. ♂ 36	HWI	3x1,0	Coli-Gruppe	Coli-Gruppe	Ø	Ø	+++	9-20	9-20	3-4	4/10	20/35	schlecht	Harnröhrenstriktur
H.A. ♀ 75	HWI	3x1,0	Coli-Gr. Staph. aureus	E.coli	+	+	viele	viele	viele	9-20	nicht durchgeführt		schlecht	Harninkontinenz, Apoplexie
H.I. ♀ 45	HWI	3x1,0	Coli-Gruppe	Ø	(+)	Ø	viele	3-4	9-20	1-2	6/12		schlecht	Nierenbeckenstein, keine Reakt. auf CEZ, Gut a. Tetracycl.

CPN - Chron. Pyelonephritis

HWI - Harnwegsinfektion

CEZ - Cefazolin

Tabelle 10a Zusammenfassung der Mißerfolge (klinisch und bakteriologisch) bei Cefazolin - Therapie

Dat. Alter Geschl.	Diag- nose	Dosis (g)	Keime im Blasenpunktat		Protein- urie		Leukozyt- urie		Erythrozyt- urie		Blutsenkungs- geschwindigkeit		Erfolgs- beurteilung	Ursache des mangelhaften Therapie - Effektes
			vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie		
I. ♀ 54	a. CPN	2x1,0	E.coli	E.coli	2,8 g/die	0,72	3-4	3-4	2-3	2-3	27/156	36/80	gut	schle. zu niedr.Dosis zu kurze The- rapie
L. ♀ 46	b. HWI	2x1,0	E.coli	E.coli	Ø	Ø	masser- haft 3-4	3-4	Ø	Ø	80/120	58/82	gut	schle. zu niedr.Dosis
H. ♀ 54	HWI	3x1,0	E.coli	E.coli	Ø	Ø	3-4	3-4	Ø	Ø	42/77	60/100	gut	schle. lt.Anamn.chron rezid.Fyelo- nephritis; röntg keine morpholog Veränderungen
G. ♂ 46	HWI	3x1,0	E.coli	E.coli	++	Ø	9-20	9-20	vieler	9-20	2/4		gut	schle. Einzelniere nach Urogenita Tbc; rezidiv. Blasenulcera

CPN - Chron. Pyelonephritis HWI - Harnwegsinfektion

Tabelle 10b Zusammenfassung der Mißerfolge (bakteriologisch) bei Cefazolin - Therapie

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Priv.-Doz. Dr. Hartmut Lode für die Überlassung des Themas und für die überaus freundliche Förderung dieser Arbeit aufrichtig zu danken.

Herrn Prof. Dr. P. Koeppe bin ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse zu Dank verpflichtet.

Frau Gisela Dzwillo und Frau Gisela Küpper danke ich sehr herzlich für die sorgfältige labortechnische Hilfe bei der Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit.

Lebenslauf

Am 7. Dezember 1950 wurde ich als Tochter des Geologen Helmut Häcker und seiner Ehefrau Helmtraud, geborene Weck, in Eibenstock im Erzgebirge geboren.

Meine Einschulung fand 1957 in Eibenstock statt. Das Abitur bestand ich 1969 an der Erweiterten Oberschule in Aue/Sachsen.

Im Herbst 1969 begann ich das Studium der Medizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald. Nach bestandenem Physikum im Sommer 1971 studierte ich zwei Semester klinische Medizin in Greifswald und setzte im Sommersemester 1973 das Studium an der Freien Universität Berlin fort. Das Staatsexamen bestand ich im Februar 1976.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz, an der Augenklinik des Krankenhauses Neukölln und an der Chirurgischen Abteilung des Rittberg-Krankenhauses in Berlin. Im Juli 1977 erhielt ich die Approbation als Arzt und bin seitdem als Assistenzärztin an der Augenklinik Neukölln tätig.

DISSERTATIONSDRUCK

HÖPFNER GMBH

Pestalozzistr. 106

1 Berlin 12



312 88 85

313 81 98

